



ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO



EDITORES
Dr. Dalton Avila
Dr. Samuel Karchmer
Dr. Francisco Mardones
Dra. Lay Salazar

ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO



Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal



Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología



Sociedad Internacional del Origen Fetal de las Enfermedades del Adulto

ENTIDADES E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Empresa Editora ECUASALUD S.A.

Cdla. Kennedy Norte. Calle José Alavedra y Av. Francisco de Orellana
Edif. Ralio S.A. Guayaquil. Ecuador

Consultora Editorial INFORCYT

www.inforcyt.com

Diseño Gráfico y Editorial MIR Latinoamérica

www.mirlatinoamerica.com

GRUPO EDITORIAL Y DE DISEÑO GRÁFICO

Dr. Fernando Avila

Impresión Gráfica: ECUASALUD S.A.

INSTITUCIONES ACADÉMICAS

Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal

Sociedad Latinoamericana de Editores Medicos

ISBN No.

Primera Edición: Enero 31, 2019

Internet

www.flamp.site

favila@flamp.site

Indexación: National Library of Medicine. World Association of Medical Editors. Centro Latinoamericano de Información Científica. Biblioteca Regional de Medicina.

Derechos Editoriales Internacionales Reservados

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

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

ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

EDITORES

Dr. Dalton Avila Gamboa

Doctor en Medicina. Especialista en Obstetricia, Ginecología y Medicina Perinatal. Universidad Nacional Autónoma de México. Secretario General, FLAMP. Presidente del Comité de Medicina Materno Fetal, FLASOG. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Editores Médicos. Editor Jefe, Revista Latinoamericana de Perinatología. Profesor de investigación Científica. Universidad de Guayaquil.

Dr. Samuel Karchmer Krivitsky

Doctor en Medicina. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director Médico, Hospital Ángeles Lomas. Profesor Titular, Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Autónoma de México. Presidente, FLASOG. Presidente, FLAMP. Director de la Revista Latinoamericana de Perinatología. Director General Emérito del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer).

Dr. Francisco Mardones Santander

Doctor en Medicina. Especialista en Salud Pública. Maestría en Ciencias. Universidad de Londres. Profesor Titular de Salud Pública. Pontificia Universidad Católica de Chile y la Universidad de Chile. Docente investigador. Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador. Miembro del Consejo Directivo de DOHaD.

Dra. Lay Salazar Torres

Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Maestría en Atención Integral al Niño. Profesora Asistente de Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Villa Clara. Cuba.

AUTORES

Dr. Juan Acuña

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Genética
Departamento de Investigación Clínica y Comunitaria. Universidad
Internacional de la Florida. Miami. Estados Unidos

Dra. Amira Alkourdi Martínez

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal.
Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves.
Universidad de Granada. Granada. España

Dr. José L. Aparicio

Médico. Unidad de Ecografía. Instituto de Salud Pública. Madrid. España

Mtr. Maria del Carmen Ariza

Matrona. Enfermera Obstétrica. Master en Nutrición.
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
España

Dr. Dalton Avila Gamboa

Médico. Doctor en Medicina. Especialista en Obstetricia, Ginecología y Medicina Perinatal.
Universidad Nacional Autónoma de México. Secretario General, FLAMP. Presidente del
Comité de Medicina Materno Fetal, FLASOG. Guayaquil. Ecuador

Dr. Fernando Avila Stagg

Médico. Especialista en Investigación y Área Editorial. Guayaquil. Ecuador

Dr. Pedro Beltrán

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Inst. Medicina Materno Fetal. Monterrey. México

Bio. Leticia Bequer Mendoza

Bioquímica. Investigadora Auxiliar.
Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba

Dra. Ana Bianchi

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia y Perinatología.
Jefe de Servicio de Ecografía. Hospital Pereyra Rosell. Montevideo. Uruguay

Dr. Eliseo Blanco Carnero

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Servicio de Ginecología, Universidad de Murcia. España

Dr. Joaquin Bustillos

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Unidad Medicina Materno Fetal. Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica

Dr. Carlos Cabrera Lozada

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal
Director de Posgrado en Medicina Materno Fetal. Hospital de Maternidad Concepción Palacios, Universidad Central de Venezuel. Caracas. Venezuela

Dr. Eugenio Calderón

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Unidad Medicina Materno Fetal. Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica

Dr. Luiz Camaño

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia.
Departamento de Obstetricia da Ecola Paulista de Medicina. São Paulo, Brasil

Dra. Cristina Campoy

Médica. Especialidad en Pediatría.
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España

Dr. José Cárdenas Bonilla

Médico. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Medicina Materno Fetal.
Portoviejo. Ecuador

Dr. Arturo Cardona Perez

Médico. Especialista en Pediatría. Subespecialidad en Neonatología. Universidad Nacional Autónoma de México. Director General Instituto Nacional de Perinatología.
Ciudad de México. México

Dra. Inmaculada Cardona

Médico Residente en Gineco Obstetricia. .Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada. España.

Dr. José Ma. Carrera

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia.
Institut Universitari Dexeus. Departamento de Obstetricia y Ginecología
Servicio de Obstetricia. Barcelona. España

Dr. Tomás Cerdó Ráez

Licenciado en bioquímica
Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España

Dra. Carmina Comas

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal.
Jefe de Servicio de Obstetricia, Hospital Germans Trias, Badalona (Barcelona), España

Dra Estefanía Diéguez Castillo

Graduada en nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España

Dr. Oscar Durán

Médico Residente en Gineco Obstetricia. Residente en Ginecología y Obstétrica, Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica

Dra. Mireia Escudero Marín

Graduada en nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España

Dr. José L. Gallo Vallejo

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia
Jefe de Sección. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de las Nieves.
Universidad de Granada. Granada. España

Dra. Ircania Garcia

Médica. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Santo Domingo. Rep. Dominicana

Dr. José Garrido Calderón

Médico. Gineco Obstetra. Profesor Emérito de Obstetricia. Univ. Autónoma Santo Domingo.
Rep. Dominicana

Quim. Tahiry Gómez Hernández

Licenciada en Ciencias Químicas. Máster en Química Analítica. Villa Clara. Cuba

Dr. Julio Gonell

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Profesor de Obstetricia. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago. Santiago.Rep. Dominicana

Nutr. Marcela Guerendiain

Nutricionista. Universidad de la República de Uruguay
Doctora en Alimentación y Nutrición.Docente de la Carrera de Medicina, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
Montevideo. Uruguay

Mtr. Maria del Mar Gutierrez

Matrona. Enfermera Obstetrica. Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada. Granada. España

Dr. Edgar Hernandez Andrade

Dept. de Ginecoobstetricia Wayne St. University, Detroit. USA.

Dra. Marianella Herrera

Escuela de Nutrición, Universidad Central de Venezuela, Caracas. Venezuela.

Dr. José Maria Herrero

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Servicios de Tocoginecologia,Reumatologia, Cardiología. Hosp. General Yaguea. Burgos. España.

Dra. Ma. Francisca Hurtado Sánchez

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia y en Perinatología. Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada. Granada. España

Dr. Samuel Karchmer

Médico. Doctor en Medicina. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal. Director del Centro de Atención Especializada a la Mujer. Hospital Ángeles Lomas. Director de Posgrado en Gineco Obstetricia Universidad Nacional Autónoma de México.
Ciudad de México. México.

Dr. Msc. Edgar Kestler

Médico. Gineco Obstetra y Perinatologo. Maestría en Epidemiología. Director Ejecutivo del Centro de Investigación Epidemiológica en Salud Sexual y Reproductiva, Hospital General “San Juan de Dios”. Ciudad de Guatemala. Guatemala

Dra. Elvira Larqué

Médica. Maestría en Fisiología y en Nutrición. Departamento Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Dr. Francisco Mardones

Médico. Especialista en Salud Pública. Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile

Dr. Daniel Marquez

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Adjunto Docente y Coordinador de Posgrado. Unidad de Perinatología y Medicina Materno Fetal. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Dr. Francisco Mauad, filho

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Ecografía. Master en Ciencias. PhD. Escola de Ultrasonografia . Facultade de Medicina. Univ de Sao Paulo. Ribeirão Preto. Brasil

Dra. Dora Mayén

Doctora en Medicina. Médico Especialista en Genética, Maestra en Ciencias Médicas. Jefa de la Unidad de Genética. Hospital Ángeles Lomas. México DF. México

Dr. Ramón Mena

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. San Francisco de Macoris. Rep. Dominicana.

Dr. Sergio Muro Barragán

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal, Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México

Dr. Manuel Oliver

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Perinatología. Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada. España
Granada. España

Dr. Percy Pacora

Médico. Especialista en Ginecoobstetricia. Profesor. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú

Dr. Juan A. Perez Wulff

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Profesor Postgrado Perinatología. Hospital Universitario de Caracas, Caracas. Venezuela

Dra. Ludgarda Pérez

Médica. Especialista en Laboratorio Clínico. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba

Dr. Alberto Plaja

Médico. Especialista en Genética. Unidad de Arrays.Genética. Hospital Vall d'Hebron. Departamento de citogenética. General Lab/LABCO Diagnostics. Barcelona. España

Dr. Pedro Ponce Barberena

Médico. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Reproducción humana. Ciudad de Panamá. Panamá

Dra. Ma. Teresa Prieto Sanchez

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia. Servicio de Ginecología, Universidad de Murcia. Murcia. España

Dr. Alberto Puertas Prieto

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” Universidad de Granada. Granada, España.

Dr. Osvaldo Reyes

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Jefe de Investigación, Maternidad del Hospital Santo Tomás. Ciudad de Panamá. Panamá

Dra. Eliana Robles

Médica. Especialista en Ginecoobstetricia y Perinatología. Hospital de la Mujer. Guayaquil. Ecuador

Dr. Roberto Romero

Perinatology Research Branch, NICHD/NIH/DHHS, Bethesda, Maryland, USA. Detroit. Estados Unidos

Mrtr. Zoraida de la Rosa

Matrona. Enfermera Obstetrica. Supervisora de Enfermería. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Universidad de Granada. Granada. España

Dra. Susana Ruiz Durán

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España. Granada. España

Dra. Alicia Ruíz Rodríguez

Licenciada en farmacia. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España

Dr. Alberto Salamanca

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología Universidad de Granada. Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. España

Dra. Lay Salazar

Médica. Máster en Atención Integral al Niño. Investigadora Agregada, Especialista de 1er y 2do Grado en Inmunología. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba

Dra. Maria del Mar Sanchez

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal
Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada. Granada. España

Dr. Manuel Sanchez Seiz

Médico perinatólogo Unidad de Ecografía. 4D ECO. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Instituto de Salud Publica. Madrid. España.

Dr. Alberto Sosa Olavarria

Médico. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Gineco Obstetricia y Ecografía Obstétrica. Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

Dr, Eduardo Soto

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Ecografía Obstétrica y Perinatal. Machala. Ecuador.

Dr. Peter Taylor

Médico. Division de Infectología e Inmunología
Cardiff University, Cardiff. Reino Unido

Dra. Annette Vallejo

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal. Unidad Medicina Materno Fetal. Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica

Dra, Mercedes Valverde

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Perinatología
Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada. Granada. España

Dra. Ines Velasco

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia. Hospital de Riotinto, Minas de Riotinto. Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona. España

Dra. Liliana Voto

Directora de Servicio Obstetricia. Hospital Fernandez, Profesora Titular Departamento de Obstetricia y Ginecología, Secretaria de Relaciones Internacionales Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

Dra. Matilde Zornoza Moreno

Médica. Especialista en Pediatría.

Servicio de Pediatría, Consultorio Los Garres. Murcia. España

INSTITUCIONES COLABORANTES

Universidad Nacional Autónoma de México (México)



Florida International University (Estados Unidos)



**Universidad Autónoma de Santo Domingo
(Rep. Dominicana)**



**Pontificia Universidad Católica
Madre y Maestra (Rep. Dominicana)**



Universidad Estatal de Campinas (Brasil)



**Universidad Central de Venezuela
Maternidad Concepción Palacios (Venezuela)**



Universidad de Guayaquil (Ecuador)



Instituto Nacional de Perinatología, INPer (México)



PRÓLOGO DE LOS EDITORES

El estudio del embarazo y en especial de la vida intrauterina permitió desarrollar hace 60 años las bases de la Obstetricia como una especialidad médica, recibiendo el apoyo del diagnóstico obtenido con el uso de procedimientos bioelectrónicos que lograban evaluar la salud, el desarrollo y los flujos hemodinámicos de las estructuras intrauterinas. Este conocimiento dio lugar al concepto de la Perinatología, como un proceso más determinado de la Obstetricia, desde el final del segundo trimestre del embarazo hasta el primer mes de la vida neonatal, que eran las épocas en que se registraba mayor incidencia de mortalidad, así como de secuelas neurológicas y motrices que requerían una dedicación especializada para su prevención y tratamiento. A pesar de todos estos avances, quedaba pendiente la explicación de desordenes que no entendíamos su origen, pero que se hacían presentes en el embarazo, tales como la preeclampsia, la diabetes gestacional, trastornos inmunológicos y muchos otros fuera de la época obstétrica, como la obesidad, la diabetes mellitus, ciertos tipos de hipertensión arterial y de trastornos neurológicos, que además tenían la característica de ser evidentes en algunos individuos de una estirpe familiar, mientras que en otros de la misma línea jamás se presentaban.

Recién hace 20 años, al relacionar las evidencias referidas, ha sido posible enlazar procesos que se originaban en las primeras 3 semanas de la vida humana, antes de la época embrionaria, con proteínas que se ligaban al gen pero que permanecían silenciosas hasta manifestarse en la edad adulta, aún décadas después del nacimiento. De esa manera, nace la Epigenética y la Programación fetal, como áreas de conocimiento que unen a varias ciencias, pero en especial a la Genética y la Inmunología, con la Obstetricia y la Perinatología. Sin embargo, la Nutrición, la Endocrinología y muchas especializaciones médicas, de manera repentina también han comenzado a encontrar explicaciones de patologías del adulto con un origen intrauterino, que con frecuencia tienen evidentes lazos hereditarios, pero que no generan la activación del gen, sino únicamente su expresión, abriendo el camino a la prevención de algunos procesos, mediante el consumo de varios oligoelementos y nutrientes no tradicionales, desde la época preconcepcional.

Con éstos antecedentes, la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal, (FLAMP), la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología, (FLASOG), y la International Society of the Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD), en unión con varias universidades e institutos de salud de la región, coincidieron a fines del 2017 en la necesidad de que se edite en lengua española, el conocimiento desarrollado sobre éste campo en la región iberoamericana. Por éste motivo, se designó a los Drs. Dalton Avila (Ecuador), Samuel Karchmer (México), Francisco Mardones (Chile) y Lay Salazar (Cuba) como Editores de una obra académica que se denomine Origen fetal de las enfermedades del adulto, en la que se presentarían por invitación las investigaciones y los esfuerzos científicos realizados en diversos campos.

Un año después, 66 investigadores, provenientes de 16 países, han contribuido con 55 artículos que se presentan en ésta obra de 621 páginas y que dan evidencia, de la necesidad de poner en el conocimiento de los profesionales de la salud, está área científica que une conceptos multifactoriales, logrando la explicación de muchas patologías que hasta el momento no conocíamos su origen, creando las bases de la nueva Obstetricia Perinatal, con las evidencias que permiten prevenir desordenes del adulto, que tienen su inicio en la época intrauterina.

Enero del 2019

PRÓLOGO

Hace solo unas pocas décadas, los obstetras tenemos acceso a imágenes del feto con calidad suficiente para poder evaluar su salud, la suma de los avances en los medios de laboratorio han conseguido que dispongamos de procedimientos que nos pueden permitir el cribado y el diagnóstico de enfermedades fetales, pero en un paso más, queremos saber como afectaran a la vida adulta los eventos que ocurren durante la vida fetal, en un intento de modular dichos eventos con la intención de mejorar la salud del adulto.

Se plantea, que los estímulos en las primeras etapas de la vida pueden tener consecuencias permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y algunas patologías (hipertensión, diabetes, aterosclerosis y obesidad), que se pueden manifestar en la edad adulta, esto es lo que se denomina programación epigenética. Aunque las primeras pruebas de éstos procesos realizadas en animales tienen más de 100 años, se debe reconocer que fueron Barker y colaboradores en la década de 1980 quienes llamaron la atención sobre esta forma de “determinismo”, señalando que los recién nacidos con bajo peso y en especial aquellos con restricción en su desarrollo, tenían un elevado riesgo de sufrir en la edad adulta hiperlipidemia, enfermedad coronaria, hipertensión o diabetes mellitus.

Este descubrimiento fascinante, propone que las modificaciones que tiene que hacer el feto para adaptarse a la malnutrición, son el origen de las enfermedades del adulto y que los cambios a corto plazo, le permiten la supervivencia pero condicionan una alteración a largo plazo. En definitiva, hoy sabemos que la interacción durante la vida intrauterina entre factores ambientales y genéticos, tienen repercusiones sobre el desarrollo de enfermedades en el adulto, derivadas de las alteraciones epigenéticas adaptativas a un ambiente intrauterino hostil.

Basta esta aproximación, para destacar la importancia de la influencia de los acontecimientos prenatales en las enfermedades del adulto y justificar sobradamente la necesidad de ocuparse, no solo de conocer la fisiología fetal, sino también de las intervenciones necesarias para reducir, cuando no evitar patologías del adulto condicionadas por un origen fetal.

Conscientes de estas razones, la Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal (FLAMP), la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) y la International Society of the Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD), generando sinergias, colaboran para tratar el tema de una forma amplia y profunda, de modo que continúan impulsando iniciativas que incrementando el conocimiento, aporten valor añadido a la sociedad. Producto de la perseverancia y capacidad de trabajo de los miembros de dichas Sociedades, surge este libro que cubre sobradamente las expectativas de los profesionales que han tomado conciencia de la importancia del problema y buscan tener una visión global y certera del estado actual del conocimiento.

El libro es el resultado de la suma de esfuerzos de un gran número de expertos, con reconocidas carreras asistenciales, docentes e investigadoras, pertenecientes a numerosos países, lo que a la vez que le ofrece una sólida base de conocimiento, le aporta una visión desde distintas perspectivas, y en definitiva proporciona un valor adicional a su lectura.

Consciente de que avanzar en el conocimiento es una de las mejores herramientas para brindar asistencia médica, estoy seguro de que esta amplia actualización ofrecerá una referencia bibliográfica en el aprendizaje, una guía que colabore en la formación continuada y un soporte documental de consulta, que facilite la toma

de decisiones que serán de gran trascendencia para el futuro de sus pacientes, a la vez que permitirá el asesoramiento a las gestantes, basándose en un extenso conocimiento del tema, en definitiva que aporte la mejor práctica clínica disponible.

En conclusión, todos aquellos que busquen profundizar en el conocimiento del origen fetal de las enfermedades del adulto, encontrarán en esta obra la satisfacción que aporta la lectura y el conocimiento.

Hoy sabemos que en nuestro contexto, podemos rechazar las palabras del escritor irlandés Edmund Burke, “Nunca puedes planear el futuro a través del pasado” y reafirmar las del poeta británico Lord Byron “El mejor profeta del futuro es el pasado”.

Enero del 2019

Dr. Alberto Puertas

Jefe de Sección de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”

Universidad de Granada. Granada, España.

ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

TABLA DE CONTENIDOS

PRÓLOGO			
PRÓLOGO DE LOS EDITORES			
CAPÍTULO I			
EPIGENÉTICA E INMUNOLOGÍA			
Epigenética e Inmunología	2		
Dr. Dalton Avila, Dr. Samuel Karchmer, Dra. Lay Salazar			
CAPÍTULO II			
PROGRAMACIÓN FETAL E			
INMUNOLOGÍA PERINATAL			
Origen fetal de las enfermedades del adulto	44		
Dr. Dalton Avila, Dr. Fernando Avila Stagg, Dr. Samuel Karchmer			
Medicina Lamarckiana: Epigenética y origen	55		
intrauterino de enfermedades del adulto.			
Dr. Alberto Salamanca Ballesteros			
Programación fetal	70		
Dra. Dora Mayén Molina			
Epigenética y Programación fetal	76		
Dr. Dalton Avila, Dr. Samuel Karchmer, Dra Lay Salazar			
Influencia de los factores ambientales en la	91		
epigenética y programación fetal			
Dra. Amira Alkourdi Martínez, Dra. Susana Ruiz Duran, Dra. Francisca Hurtado Sánchez, Dr. Alberto Puertas Prieto			
Inmunología perinatal	100		
Dra. Lay Salazar, Dr. Dalton Ávila, Dr. Samuel Karchmer			
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal	115		
Dr. Sergio Muro			
		Inmunidad humoral y complemento en	132
		recién nacidos sanos y de bajo peso	
		Dra. Lay Salazar Torres, Quim. Tahiry Gómez Hernández, Biol. Leticia Bequer Mendoza, Dra. Ludgarda Pérez	
		Programación fetal: aspectos clínicos y epi-	142
		demiológicos de enfermedades del adulto	
		Dr. Arturo Cardona	
		Medicina Fetal: El feto como paciente	155
		Dr. Percy Pacora Portella	
		CAPÍTULO III	
		ADN FETAL Y DEFECTOS CON-	
		GÉNITOS DE ORIGEN CROMO-	
		SÓMICO	
		ADN fetal en sangre materna	166
		Dr. Juan Andrés Pérez Wulff, Dr. Daniel Márquez	
		Diagnóstico prenatal de las anomalías cro-	173
		mosómicas: pasado, presente y futuro	
		Dr. Alberto Plaja	
		Epidemiología de las cardiopatías congéni-	185
		tas	
		Dra. Ana Bianchi	
		Tamizaje combinado en primer trimestre de	191
		embarazo	
		Dr. Joaquín Bustillos Villavicencio, Dr. Euge- nio Calderón	
		Cribado de aneuploidias en la gestación	198
		gemelar	
		Dr. Manuel Sanchez, Dr Jose Luis Aparicio	

Importancia del diagnóstico temprano en la corionicidad gemelar	216	Reservas de ácido fólico intraeritrocitario en madres y recién nacidos con defectos del tubo neural	299
Dr. Francisco Mauad, filho, Dr. Augusto Benedeti		Dr. Msc. Edgar Kestler E.	
Control de calidad en el cribado prenatal de aneuploidías	222	Efectos de la condición metabólica materna sobre el imprinting y la microbiota intestinal de los hijos	306
Dra. Carmina Comas		Dra. Cristina Campoy, Dr. Tomas Cerdó, Dra. Alicia Ruiz, Dra. Mireia Escudero, Dra. Estefanía Dieguez	
Diagnóstico dismórfico fetal.	234		
Dr. Juan Acuña			
CAPÍTULO IV RESTRICCIONES NUTRICIONALES Y PROGRAMACIÓN FETAL		CAPÍTULO V EPIGENÉTICA Y ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS MATERNAS	
Yodo en la gestación, relación con la patología fetal y del adulto	248	Síndrome Antifosfolípido Obstétrico	323
Dra. Mercedes Valverde, Dra. Maria del Mar Sanchez, Dr. Alberto Puertas, Dr. José Luis Gallo		Dr. Osvaldo Reyes	
Función tiroidea materna como factor de programación en el neurodesarrollo fetal	257	Trascendencia de las trombofilias durante el embarazo	335
Dra. Inés Velasco, Dr. Peter Taylor		Dr Joaquin Bustillos, Dr. Oscar Durán, Dr. Dalton Avila, Dr. Samuel Karchmer	
Consumo rutinario de vitaminas y mieraes durante la gestación.	270	Síndrome HELLP: resultado materno – perinatal	344
Dra. Maria F. Hurtado, Dra. Amira Alkourdi, Dr. Manuel Oliver, Dr. Alberto Puertas		Dr. Carlos Cabrera	
Suplementación con vitamina D durante el embarazo	281	Lupus y embarazo	349
Dra. Ircania Garcia, Dr. Pedro Ponce B., Dr. José Cárdenas B. Dr. Dalton Avila		Dr. José Luis Gallo Vallejo	
Impacto de la vitamina D en la salud materna y fetal	285	Diagnóstico fetal del bloqueo auriculoventricular completo	366
Dra. Susana Ruiz Durán, Dra. Inmaculada Cardona Benavides, Dra. Amira Alkourdi Martínez, Dr. Alberto Puertas		Dr. Pedro Beltran Peñaloza, Dr. Fernando Avila Stagg, Dr. Ramón Mena	
Acidos grasos Omega 3 y Programación fetal	292	Genética e influencia epigenética del angioedema hereditario	371
Dra. Maria del Mar Sanchez		Dra. Lay Salazar, Dr. José Garrido Calderón, Dr. Dalton Avila Gamboa, Dr. Julio Gonell	
		Bloqueo cardiaco fetal en hijo de madre con síndrome de Sjogren	381
		Dr. José Maria Herrero Tamayo, Dra. Annette Vallejo	
		Recurrencia de artrogriposis múltiple congénita en paciente con Miastenia Gravis	385
		Dr. Liliana Voto	

CAPÍTULO VI PATOLOGÍAS MATERNAS, PROGRAMACIÓN FETAL Y DESA-RROLLO INFANTIL

El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia 389

Dra. Lay Salazar Torres, Dr. Fernando Avila Stagg, Dra. Eliana Robles, Dr. Dalton Ávila Gamboa, Dr. Samuel Karchmer

Complicaciones tiroideas maternas y fetales 407

Dr. Edgar Hernández, Dr. Eleazar Soto, Dr. Tinnakorn Chaiworapongsa

Inmunología obstétrica y perinatal: stress oxidativo y preeclampsia 422

Dra. Lay Salazar, Dr. Dalton Avila, Dr. Samuel Karchmer, Dr. Eduardo Soto

Los Grandes Síndromes Obstétricos: Reflexiones en la naturaleza de las complicaciones del embarazo 435

Dr. Roberto Romero

Impacto de la diabetes gestacional en el desarrollo infantil 444

Dr. Ma. Teresa Prieto Sanchez, Dr. Matilde Zornoza Moreno, Dr. Eliseo Blanco Carnero, Dra. Elvira Larqué Daza

CAPÍTULO VII NUTRICIÓN MATERNA Y RETARDO DEL CRECIMIENTO FETAL

Nutrición materna y crecimiento fetal 463

Dr. Francisco Mardones

Estrategias e implicancias nutricionales para evitar el origen temprano de las enfermedades crónicas 472

Dra. Marianella Herrera, MSc. Yaritza Sifontes, Dra. Maritza Landaeta Jimenez

Alimentación materna y desarrollo fetal 490

Matr. Maria del Carmen Ariza, Matr. Zoraida de la Rosa Várez, Matr. M^a Mar Gutiérrez Martínez, Dr. Alberto Puertas

Impacto de la obesidad materna sobre la programación metabólica fetal 503

Dra. Marcela Guerendiain

Evaluación del crecimiento fetal normal y de sus desviaciones 508

Dr. Alberto Sosa Olavarría

Restricción del crecimiento intrauterino 521

Dr. Manuel Sanchez Seiz

Evaluación Doppler en el diagnóstico y pronóstico de la restricción del crecimiento intrauterino 529

Dr. José Aparicio, Dr. Manuel Sanchez Seiz

Implicaciones neonatales del crecimiento intrauterino retardado 550

Dr. Luiz Camaño

Parámetros inmunológicos como factores de riesgo del recién nacido, la hipertensión gestacional y el bajo peso al nacer 575

Dra. Lay Salazar Torres, Quim. Tahity Hernandez, Biol. Leticia Bequer, Dr. Dalton Ávila Gamboa

Comparación del nivel de marcadores inmunológicos entre recién nacidos bajo peso de madres hipertensas y no hipertensas 590

Dra. Lay Salazar-Torres, Quim. Tahiry Gómez-Hernández, Biol. Leticia Bequer-Mendoza, Dra. Ludgarda Pérez

Restricción selectiva del crecimiento fetal en embarazo gemelar monocoriónica 598

Dr. Francisco Mauad, filho

Restricción del crecimiento fetal: factores estresantes y consecuencias 604

Dr. Percy Pacora Portella.

Flujometría Doppler en venas pulmonares fetales 616

Dr. Alberto Sosa Olavarría

Estudio hemodinámico del deterioro fetal en el Crecimiento Intrauterino Restringido 630

Dr. Jose M. Carrera



CAPÍTULO I

EPIGENÉTICA E INMUNOLOGÍA

EPIGENÉTICA E INMUNOLOGÍA

Dr. Dalton Avila¹

Dr. Samuel Karchmer²

Dra. Lay Salazar³

1. Doctor en Medicina. Especialista en Gineco-Obstetricia y Medicina Perinatal. Guayaquil, Ecuador.
2. Doctor en Medicina. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal. Director del Centro de Atención Especializada a la Mujer. Hospital Ángeles Lomas. Director de Posgrado en Gineco Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. México.
3. Médico Especialista en Inmunología. Investigadora Agregada, Diplomada en Nutrición Humana, Profesora Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas. Unidad de Investigaciones Biomédicas-Universidad de Villa Clara, Cuba.

INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNE

El avance tecnológico en el campo de la perinatología, la genética y la inmunología constituye un desafío para el conocimiento actual, en especial sobre las áreas de epigenética, programación fetal, desarrollo de los anticuerpos monoclonales y policlonales, inmunotecnologías e inmunoterapias. (1-3) La Inmunología es una ciencia multidisciplinaria, esencial para conocer la formación del ser humano, pero con aplicación en todo el reino animal y el vegetal. Resulta motivador el conocimiento del inicio de la vida y el desarrollo del sistema inmune desde la etapa embrionaria y las características distintivas de la respuesta inmune a lo largo del curso vital.

Es muy interesante conocer cómo se comportan los sistemas genético e inmune en los diferentes periodos críticos del ser humano. Desde la fecundación y en la etapa embrionaria y fetal, en que desempeñan un rol protagónico en el desarrollo de la gestación, capaz de proteger al embrión y al feto contra infecciones y a la vez evitar el rechazo del nuevo elemento hacia componentes extraños derivados del medio ambiente, nutrientes, carencias y cargas añadidas de nueva formación, pero que inciden en la generación de enfermedades en la vida adulta.(5,6,7)

Durante el embarazo ocurren múltiples cambios en la regulación genética del proceso de organización, que pueden modificar el curso clínico de diversas afecciones crónicas del sistema inmune, como las alergias, así como generar enfermedades que solo ocurren en éste período, como la preeclampsia. El útero gestante es un lugar inmunológicamente privilegiado, donde el feto es protegido del rechazo por el sistema inmune materno, mediante un amplio repertorio de estrategias de evasión que contribuye a su sobrevivencia. La gestación constituye un acontecimiento de equilibrio y tolerancia inmunológica que permite la progresión del embarazo, donde participan una secuencia sincronizada de eventos que se inician desde la concepción y fertilización, para dar lugar a la implantación del óvulo fecundado y que avanza hasta el momento posterior al parto. El recién nacido tiene un sistema inmune completo pero inmaduro y la protección depende fundamentalmente de los anticuerpos maternos que llegan por la placenta o la lactancia. (41).

El sistema inmune es la principal barrera para protegernos de las infecciones. Durante la vida intrauterina el feto está protegido de las agresiones externas por la madre, por lo que no necesita que su sistema inmunológico sea operativo, sin embargo, al nacer recibe una avalancha de elementos extraños, por lo que necesitará disponer de cierta protección, así como una preparación para ejecutar las defensas necesarias para su protección inmunológica.

La inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia de Inmunoglobulinas maternas (IgG) a través de la placenta, a pesar de que el feto tiene la facultad de sintetizar inmunoglobulinas desde las primeras etapas de la gestación. En el proceso de desarrollo intrauterino se registran múltiples anomalías en la estructura del sistema inmune fetal, que involucran a los anticuerpos/inmunoglobulinas, complemento y granulocitos, pudiendo contribuir a la alta incidencia de sus infecciones (43).

El sistema de complemento fetal al nacimiento proporciona actividad opsonica limitada, debido a que su expresión y niveles corresponden solamente al 50% del adulto y considerablemente más bajos en el prematuro. Se conoce que la Respuesta Inmune Humoral (RIH) del neonato está comprometida, ya que tiene un número normal o aumentado de linfocitos B no funcionales con mínima diferenciación celular plasmática. A pesar de ello, por transporte activo que comienza desde aproximadamente las 32 semanas de gestación, se logra un aporte completo de IgG a través de la placenta, lo cual protege generalmente de infecciones al feto, al recién nacido y en los primeros 6 meses de vida extrauterina (10).

El recién nacido carece de memoria inmunológica debido a que en condiciones normales, el feto está exento de estímulos producidos por antígenos extraños. Dicha memoria se va adquiriendo a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos, ya que en el momento del nacimiento la producción específica de anticuerpos es débil para la mayoría de antígenos. La Inmunoglobulina M (IgM) es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente. El feto puede producirla en pequeñas cantidades, desde aproximadamente los cuatro meses y medio del embarazo. Los niveles de IgG en el feto y en el recién nacido están influidos básicamente por el paso transplacentario de ésta sustancia desde la madre, la IgG1 es la subclase que con mayor eficiencia se transporta. El neonato obtiene cierta protección a las infecciones entéricas gracias a la Inmunoglobulina A (IgA) que aporta la lactancia materna. La exposición prenatal y posnatal a productos microbianos ambientales que pueden activar la Inmunidad Innata, puede acelerar el proceso de maduración del sistema inmune (2,3,8,19,15).

El diagnóstico directo de las infecciones por virus, protozoos o treponemas, transmitidas por vía transplacentaria suele ser difícil, por la dificultad en el aislamiento o la demostración del agente causal, especialmente en aquellos casos que no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento, sino en etapas posteriores de la vida. Es innegable el valor del reconocimiento precoz de estas infecciones para instaurar el tratamiento específico. Las técnicas empleadas para este objeto son en general de bajo rendimiento; de ahí los esfuerzos de los investigadores por buscar métodos indirectos mediante técnicas que pongan de manifiesto la actividad inmunológica en el recién nacido (16-18).

Es frecuente observar niños, que poco después del nacimiento, comienzan a presentar manifestaciones clínicas atribuibles a sepsis y existe dificultad para diferenciar los signos de infección de aquellos producidos por otras enfermedades. Para poder apreciar el valor diagnóstico de la cantidad de inmunoglobulinas y complemento en sangre del cordón umbilical debe establecerse previamente el nivel que alcanzan en recién nacidos sanos de la misma región. Interpretar adecuadamente, la cuantificación de la IgM fetal constituye un aporte útil en el estudio de los recién nacidos sintomáticos, además, de que ha sido empleada con éxito, como prueba selectiva, en la pesquisa precoz de aquellas infecciones perinatales que no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento.

En el útero con embarazo es poco frecuente que se genere una infección, por tanto el feto no necesita que su sistema Inmune sea operativo, pero al nacer entra en un mundo de gérmenes. Cuando las cifras de inmunoglobulinas y proteínas del complemento al nacer son normales la probabilidad de infección es muy pequeña. Cifras elevadas de IgM o IgA se interpretan como indicador de infección intraútero, que en sangre del cordón umbilical se debe a una respuesta Inmune del feto que permite pesquisar infección congénita y aplicar técnicas adicionales específicas para establecer el diagnóstico definitivo. (20-21)

El embarazo es una situación fisiológica en el que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno y la unidad feto-placentaria, como los trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia), donde el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad materna, como por los medicamentos para su control (1, 5,6).

La preeclampsia es un síndrome multisistémico complejo, progresivo, multicausal, de severidad variable, específico del embarazo, caracterizado por una reducción de la perfusión sistémica generada por vasoespasmo y activación de los sistemas de la coagulación, que al menos en parte, son resultado de alteraciones en el proceso inmunológico.(27-30). Es un proceso generado por lesión en la función placentaria, que conlleva a una respuesta inmune y a daños endoteliales, con la activación inmunológica local mediatizada principalmente por citoquinas y la anormal generación local de lípidos oxidados que transmitirían el estrés oxidativo a nivel generalizado. Estos cambios inducen la agregación plaquetaria, disfunción endotelial e hipertensión arterial (46). Esta patología es de gran importancia en salud pública, puesto que debido a sus múltiples complicaciones constituye la mayor causa de mortalidad materna en los países en vías de desarrollo, así como de morbilidad gestacional a corto y largo plazo, parto pretérmino, sufrimiento fetal intraparto, crecimiento intrauterino retardado, y aún muerte perinatal, (45).

El peso al nacer es el más frecuente indicador de las posibilidades de vida normal en un recién nacido (RN), así como de experimentar crecimiento y desarrollo satisfactorio. El recién nacido de bajo peso (RNBP) es el que nace con menos de 2500g y es una de las causas principales de la mortalidad infantil y perinatal. La tasa de RNBP es más elevada en los países en vías de desarrollo y se considera un indicador general de los servicios de salud materno fetal. Cada año nacen en el mundo 20 millones de niños con peso menor de 2500g (10% de los RN vivos), de los cuales

70% son prematuros. En muchos casos, su tratamiento requiere de hospitalización prolongada y costosa, a lo que se debe agregar que algunos pueden quedar con secuelas neurológicas, inmunológicas y de otro tipo, especialmente si no han tenido un adecuado manejo. (8, 10,11).

Los niños con bajo peso al nacer son un grupo heterogéneo que comprende tanto a aquellos con insuficiencia de su peso en relación con la edad gestacional, como a los nacidos antes del término de la gestación. Es de causa multifactorial y entre los factores asociados se han señalado las características antropométricas, nutricionales, socioculturales y demográficas de la madre; los antecedentes obstétricos y condiciones patológicas que afectan la funcionalidad y suficiencia placentaria; las alteraciones propiamente fetales; así como los problemas ambientales. Este proceso impacta en gran medida sobre la morbilidad y mortalidad neonatal e infantil en menores de un año, particularmente en el período neonatal. Sin embargo, las consecuencias negativas del bajo peso al nacimiento no sólo radican en lo que representa para el periodo perinatal, sino que estos niños por lo general mostrarán en adelante múltiples problemas, tanto en la niñez como en la adolescencia y aún en la edad adulta e incluso generan su expresión génica en la herencia, manifestando alteraciones sobre su descendencia. Entre estos problemas se encuentra la obesidad, alteraciones reproductivas, síndrome metabólico, diabetes gestacional, la mala adaptación al medio ambiente, así como diferentes impedimentos físicos y mentales que se hacen evidentes al llegar a la edad escolar. (31-33).

Los neonatos bajo peso son más susceptibles a las infecciones y más vulnerables ante diversas afecciones perinatales, lo que se relaciona con su estado inmunológico, nutricional, metabólico, entre otros factores. Existe el consenso de que el bajo peso (BP) al nacer se relaciona con la hipertensión arterial en el embarazo y que esta patología materna, también tiene relación con una mayor incidencia de sepsis neonatal. (34-36).

Los estudios epidemiológicos han logrado identificar poblaciones de riesgo de preeclampsia, que pueden permitir acciones de salud en el nivel primario de atención desde antes de la concepción (riesgo preconcepcional). Accionar con las mujeres de alto riesgo y detectar tempranamente durante el embarazo los factores de riesgo de preeclampsia tiene gran importancia, ya que esto contribuirá a diagnosticarla de manera precoz y en algunos casos, hasta prevenirla y actuar sobre ellos, evitando el malestar que puede causar esta enfermedad en la madre, su producto y el personal de salud que los atiende. Por esta razón, la preeclampsia es reconocida como un problema de salud pública de primera magnitud en el que se deben invertir recursos para prevención primaria y secundaria y en centros capacitados para su tratamiento. (40-47).

Los estudios de laboratorio clínico en recién nacidos constituyen un importante instrumento en el diagnóstico de las afecciones neonatales, expresados en su impacto positivo para la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad. La morbilidad del recién nacido constituye uno de los índices de evaluación en el Programa de Atención Materno Infantil, ya que las infecciones son causa importante de morbilidad y mortalidad neonatal. Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico precoz de sepsis neonatal son importantes para el tratamiento adecuado, ya que a pesar de que las Unidades de Cuidados Intensivos se hallan equipadas con monitoreo e instrumentos

sofisticados, así como de agentes antimicrobianos poderosos, la mortalidad por sepsis neonatal continua siendo significativa, de manera importante por la inmadurez del sistema inmune del neonato.

El estado inmunológico es un marcador útil para pronóstico de enfermedades, así como para la sobrevida de cada individuo, ya que es una importante herramienta auxiliar para los especialistas encargados de la atención al recién nacido. Una vez establecido el nivel que alcanzan en los recién nacidos sanos los valores de inmunoglobulinas y proteínas del sistema de complemento en sangre del cordón umbilical, es posible apreciar su valor diagnóstico, por lo que todas las Unidades de Servicio Intensivo Neonatal deben establecer sus propios valores de referencia para cada parámetro.

El conocimiento de la caracterización inmunológica en la población pediátrica, los recién nacido sanos y el bajo peso al nacer y la comparación entre los grupos, constituye un instrumento muy útil que permitirá acceder a un rápido diagnóstico y tratamiento de numerosas afecciones neonatales, pesquisar sepsis congénitas, inmunodeficiencias primarias, reacciones no alérgicas a vacunas, tomar decisiones acertadas acerca de posibles pronósticos, evitar complicaciones y el uso innecesario de antibióticos altamente costosos, disminuir estadía hospitalaria y así como trabajar en la prevención y promoción de salud en la población pediátrica. Es importante conocer cómo se comportan estos parámetros en otros grupos de recién nacidos, como los prematuros y los de bajo peso para la edad gestacional (RNBP) y determinar si sus niveles inmunológicos en sangre de cordón umbilical provienen de madres con hipertensión durante el embarazo.

Las pacientes con complicaciones muy severas generadas por la preeclampsia, tienen una estadía prolongada en la sala de Cuidados Especiales hasta el parto, terminando el embarazo casi siempre mediante operación cesárea, por lo que el costo de las complicaciones de la madre como del niño son muy altos. Estas pacientes tienen impacto social, científico y económico, pues la posibilidad de prevenir y diagnosticar precozmente esta enfermedad ofrece a las madres y sus hijos la posibilidad de recibir un servicio de calidad que les garantice bienestar futuro y disminución de la estadía hospitalaria, por lo que todos los profesionales del área materno fetal deben tener el conocimiento básico sobre la Respuesta Inmune en los diferentes periodos de la vida humana, que presentan características muy distintivas y varían según la edad, por los cambios de éste sistema respecto al embarazo normal, el feto y el recién nacido sano.

1. Propiedades generales de la Respuesta Inmunitaria

Inmunidad significa protección ante la enfermedad y más específicamente, frente a las infecciones. Las células y moléculas responsables de éste proceso constituyen el Sistema Inmunitario y su respuesta global y coordinada tras la introducción de sustancias extrañas es la Respuesta Inmunitaria. La Inmunología es el estudio de la Inmunidad en su sentido más amplio y de los acontecimientos celulares y moleculares que tienen lugar una vez que el ser humano entra en contacto con los microorganismos y otras macromoléculas extrañas (13).

El Sistema Inmune está compuesto por una compleja red de interacciones celulares, bioquímicas y anatómicas que constituyen los mecanismos de defensas contra agentes extraños. La discrimi-

nación de huésped-agente extraño es esencial para permitir al huésped eliminar el agente sin daño excesivo a sus propios tejidos. El reto del Sistema Inmune es por otra parte, su capacidad de seleccionar entre una respuesta protectora contra microorganismos extraños, y de tolerancia inmunológica a los antígenos propios. Los mecanismos que intervienen en la defensa son: Inmunidad Natural, Innata (inespecífica) y la Inmunidad Adquirida, Adaptativa (específica) (13,41).

a. Inmunidad Innata

Todas las personas sanas nacen con Inmunidad innata y por tanto poseen los componentes del sistema que participan en este tipo de proceso que los protege contra los microorganismos. Las características de la Inmunidad Innata se limitan a la capacidad para discriminar un microorganismo de otro y a su naturaleza moderadamente estereotípica, siendo su función muy parecida frente a la mayoría de los agentes infecciosos. Los elementos esenciales de la Inmunidad Innata son: 1. Barreras físicas y químicas, como epitelios y sustancias antimicrobianas producidas en la superficie epitelial. 2. Proteínas sanguíneas, entre las que se incluyen miembros del Sistema del Complemento (SC) y otros mediadores de la inflamación. 3. Células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos) y otros leucocitos, como las células citocidas naturales (CN) o "Natural Killer". Las barreras físico-químicas constituyen la primera línea de defensa de la inmunidad innata. Si se vence esta primera línea, entonces entran en función diversos mecanismos inespecíficos de la Respuesta Inmune innata como son: fagocitosis, inflamación, proteínas de fase aguda, sistema del complemento, células NK y células dendríticas (13-15,41).

Las CN son linfocitos efectores que actúan produciendo citoquinas y quimosinas. El sistema del complemento está compuesto por un grupo de proteínas cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de los antígenos extraños. La Inmunidad innata (II) actúa organizadamente hasta la activación de la Inmunidad Adaptativa (IA), que a diferencia de la Inmunidad Innata, se genera al desarrollar mecanismos de defensa mucho más evolucionados, que se estimulan tras la exposición a agentes infecciosos y cuya intensidad y capacidad defensiva aumenta después de la ulterior exposición a un determinado microorganismo. (10,16, 17).

b. Inmunidad Adaptativa

Esta forma de Inmunidad se desarrolla como una respuesta a un agente. Sus características son: especificidad exquisita para moléculas diferentes, especialización que las capacita para responder de forma singular a distintos tipos de microorganismos; y su capacidad para "recordar" y responder con más fuerza tras exposiciones repetidas al mismo agresor. Debido a esta capacidad para discriminar entre diferentes microorganismos, la Inmunidad Adaptativa se denomina también Inmunidad Específica, cuyos componentes se hallan presentes antes de la exposición a los microorganismos, frente a los cuales son muy ágiles en la respuesta. Los componentes de ésta inmunidad son los linfocitos y sus productos, entre ellos los anticuerpos. Las sustancias extrañas que inducen Respuestas Inmunitarias Específicas se denominan Antígenos(Ag).

Como su nombre lo indica, la Inmunidad aprendida es la adquirida. En el momento de nacer, el sistema inmunitario de una persona aún no se ha enfrentado al ambiente exterior, ni ha comen-

zado a desarrollar sus archivos de memoria. El sistema inmunitario aprende a responder a cada nuevo antígeno con el que se enfrenta; el reconocimiento de un antígeno extraño es el punto crucial de la Respuesta Inmune Adaptativa. La Inmunidad Adaptativa Específica (IAE) es una respuesta rápida, con memoria inmunológica, que depende de la función de dos tipos de linfocitos, las células B y T, las cuales requieren para su activación de la presentación y procesamiento de los antígenos a su receptor por las células del Sistema Inmune Innato.

Los mecanismos de las Respuestas Inmunitarias Innatas y Específicas forman un sistema integrado de defensa en el huésped, en el que existe una cooperación funcional de numerosas células y moléculas. La Inmunidad Innata no proporciona sólo una primera defensa contra los microorganismos, sino que también desempeña diversas funciones importantes en la inducción de Respuestas Inmunitarias Específicas, cuyo sistema ha conservado muchos de los mecanismos efectores de la Inmunidad Innata, que sirven para eliminar invasores extraños, añadiéndole tres nuevas e importantes propiedades: 1. Estimula los mecanismos protectores de la Inmunidad Innata y de este modo, los capacita mejor para eliminar a los Antígenos (Ags) extraños. 2. Ha superpuesto sobre los mecanismos relativamente estereotipados de la Inmunidad Innata un alto grado de especialización. 3. “Recuerda” todos los encuentros con un microorganismo o Ag extraño, de tal forma que los encuentros posteriores estimulan mecanismos de defensa cada vez más eficaces (memoria inmunológica).(46-48)

Las Respuestas Inmunitarias Específicas se clasifican en dos tipos, según el componente del Sistema Inmunitario (SI) que participa en la respuesta: 1. En la Inmunidad Humoral (IH) participan moléculas de la sangre que son responsables de reconocer y eliminar los Antígenos (Ags): los Anticuerpos (Acs) producidos por los linfocitos B. 2. En la Inmunidad mediada por células (Inmunidad Celular) participan células llamadas Linfocitos T que se diferencian en el Timo y producen citoquinas. (17,53).

La Inmunidad innata y la Inmunidad aprendida no son independientes una de otra; cada sistema actúa en relación con el otro e influye sobre él, directa o indirectamente, a través de la inducción de citoquinas (mensajeros). Rara vez un estímulo desencadena una única respuesta; lo que hace es iniciar varias, algunas de las cuales pueden actuar juntas u ocasionalmente competir entre sí. La Inmunidad se logra por la concatenación de una serie de factores, celulares y humorales, que son específicos (linfocitos, células plasmáticas, Igs) e inespecíficos (properdina, sistema de complemento, fagocitosis, citoquinas).

c. Inmunidad humoral

A finales del siglo XIX, Von Behring observó que los sueros de animales que habían padecido difteria contenían sustancias que neutralizaban el efecto de la toxina diftérica. A estas sustancias, que se caracterizaban por ser termolábiles y no dializables, se les denominó Anticuerpos (Acs), debido a su capacidad de reconocer a las toxinas bacterianas. En 1937 Tiselius descubre la electroforesis y aplica este nuevo método al fraccionamiento de proteínas plasmáticas, identificando así los Anticuerpos como las proteínas del suero que se desplazan más lentamente. Esta fracción recibió el nombre de g-globulina, quedando así asociados temporalmente, los conceptos de

Anticuerpo y de g-globulina, como equivalentes. Posteriormente se comprueba que no todos los Anticuerpos migran electroforéticamente con las g-globulinas, sino que muchos de ellos lo hacen con las α y β globulinas. Esto se observó analizando los niveles de las distintas fracciones de globulinas antes y después de la inmunización de animales con un Antígeno. Se concluye entonces, que no todos los Anticuerpos son gammaglobulinas, por lo que se propone el término de Inmunoglobulinas para designar a todas las sustancias con capacidad de Anticuerpo. Hoy se conocen cinco tipos de Inmunoglobulinas: IgM, IgA, IgG, IgD e IgE, cada una de ellas con ciertas características distintas (16,17).

Una de las primeras demostraciones de la Inmunidad Específica fue la inducción de Inmunidad Humoral (IH) frente a toxinas microbianas. Se sabe que los efectos protectores de la IH están mediados por una familia de glucoproteínas estructuralmente relacionadas llamadas Anticuerpos (Acs). Los Acs siempre inician sus efectos biológicos al unirse a los Antígenos (Ags). Los Acs no son enzimas y excepto en circunstancias especiales, no modifican la estructura covalente de los Antígenos. Esta unión, Ag-Ac, es específica para un Ag frente a otro y a menudo es muy fuerte (16,17).

2. Estructura de los Anticuerpos (Acs)

Todos los Acs tienen una estructura básica (monómero) común dada por dos cadenas pesadas idénticas (H), (del inglés heavy), y dos cadenas ligeras (L), (del inglés light), también idénticas entre sí. Cada cadena L está unida a una cadena H y las cadenas H están unidas entre sí, por puentes disulfuros. Tanto las cadenas H como las L contienen una serie de unidades homólogas repetidas, cada una de aproximadamente 110 residuos de aminoácidos definidos por puentes disulfuros intracatenarios, que se pliegan independientemente en motivos globulares comunes llamados dominios de las Inmunoglobulinas. Cada cadena polipeptídica contiene una porción amino terminal, que se denomina región variable y una porción carboxilo terminal que es la región constante. La parte de la molécula del Anticuerpo que se combina con el Antígeno está formada por sólo un pequeño número de aminoácidos en las regiones variables de las cadenas H y L. La digestión de una molécula de IgG por la enzima papaína produce dos fragmentos: Fab (extremo amino terminal) y Fc (extremo carboxilo terminal). La molécula de Anticuerpo es bifuncional; por el fragmento Fab se une al antígeno y por el fragmento Fc puede activar Complemento y unirse a células fagocíticas u otras células (16).

3. Estructura básica de la Inmunoglobulina

A pesar de estas similitudes, las moléculas de Acs pueden ser divididas en clases y subclases, sobre la base de diferencias en las características físico-químicas, tales como: tamaño, carga y solubilidad, y en su comportamiento frente a los Ags. Las clases de moléculas de Igs están determinadas por la cadena H. A los miembros de cada clase también se los denomina isotipos. Estas cadenas son nombradas con las letras del alfabeto griego: α , δ , ϵ , γ , μ . (17).

4. Propiedades biológicas de las Inmunoglobulinas

Los fenómenos de neutralización, precipitación y aglutinación de las Igs no son suficientes por sí solos para la destrucción y total eliminación de los Ags. Para ello, se requiere de la colaboración de muchos elementos, tales como el sistema del complemento (SC'), macrófagos ($m\phi$), polimor-

fos nucleares ($n\emptyset$), células NK, entre otros.

Las inmunoglobulinas (Igs), al detectar los Antígenos (Ags) y producirse la subsiguiente unión a ellos, actúan como transductores de la presencia de los mismos que serían destruidos por el SC, $m\emptyset$, $n\emptyset$ o NK a los que dan especificidad.

a. Inmunoglobulina M

Los Anticuerpos del tipo IgM son los que más rápidamente se forman en respuesta a un estímulo antigénico (Respuesta primaria). Esta Inmunoglobulina (Ig) se caracteriza también por poseer capacidad neutralizante, precipitante, aglutinante y es la más fuerte activadora del Complemento, sin embargo, no atraviesa activamente las membranas biológicas, por tanto no puede pasar al espacio extravascular, ni la placenta, lo cual hace que esta Inmunoglobulina ejerza su acción normalmente en los espacios intravasculares.

Estructura de la Inmunoglobulina M

Es la única Ig que los neonatos sintetizan normalmente. En el suero del adulto es la tercera Ig más abundante; del 5 al 10 % de las Igs séricas totales y junto a la IgD es la más frecuentemente encontrada en la superficie de los Linfocitos B como Inmunoglobulina de membrana (receptores de las células B). En suero es un pentámero (unido por una cadena J) y como receptor de membrana es un monómero igual a la molécula de IgG. Su Peso Molecular es aproximadamente 970 kdalton (más del 10 % de carbohidratos) y su vida media de aproximadamente 5 días.

b. Inmunoglobulina G

Esta Inmunoglobulina posee capacidad neutralizante, precipitante, de fijar complemento, de unirse a células NK y a macrófagos (opsonización) y son capaces de atravesar activamente las membranas biológicas. La propiedad de atravesar activamente dichas membranas es de sumo interés, por lo que, además de ejercer esta Inmunoglobulina su efecto en todo el organismo, lo hace también en el feto al atravesar la placenta desde la madre, gracias a la existencia de receptores para la porción Fc en el sincitiotrofoblasto.

La IgG se sintetiza tardíamente tras un primer contacto con el Antígeno, sin embargo, luego de un segundo contacto la mayoría de las Igs formadas pertenecen a esta clase (Respuesta secundaria). Son producidas en respuesta a bacterias y virus, se pueden unir a toxinas bacterianas formando pequeños agregados. Como el feto sólo sintetiza cantidades de Inmunoglobulinas, adquiere de este modo la posibilidad de defensa, no solamente mientras se encuentra en el seno materno, sino incluso durante la lactancia, período en el cual todavía no ha desarrollado la capacidad total de síntesis de Inmunoglobulinas.

Sin embargo, este paso de IgG desde la madre al feto no siempre es beneficioso para el feto, ya que cuando hay incompatibilidad del tipo Rh entre la madre y el feto, se desarrolla el proceso de eritroblastosis como consecuencia de la destrucción de glóbulos rojos fetales, de nefasta consecuencia si no se trata a tiempo. Esto no se presentaría si la IgG no pasase de la madre al feto.

c. Inmunoglobulina A

Este tipo de Inmunoglobulina posee capacidad neutralizante y precipitante, por lo que su rol de opsonización es débil, limitándose su efecto a neutrófilos y no a macrófagos. Activa Complemento por vía alternativa y su rol en suero no está claro. Es la Ig predominante en las secreciones corporales: saliva, lágrimas, secreciones bronquiales, mucosa nasal, líquido prostático, secreciones vaginales, secreciones mucosas del intestino delgado, etc.

La IgA secretoria proporciona el mecanismo de defensa primaria contra la infección local (Inmunidad de piel y mucosa), determinada por su capacidad de unirse por el extremo Fc al componente secretorio (polipéptido adicional sintetizado por las células epiteliales cercanas a la mucosa donde ocurre la secreción), gracias a la cual puede ser liberada por las mucosas y glándulas exocrinas, ejerciendo su acción más importante en la superficie de mucosas y líquidos biológicos (sobre todo IgA2). Esto resulta de gran importancia, porque así protegen precisamente los puntos más vulnerables del organismo, que son las puertas de entrada al mismo, como ojos, boca, aparato digestivo, sistema respiratorio, reproductor, etc. Esta Inmunoglobulina se encuentra también en la leche materna. Los niveles de todas las Igs, a excepción de la IgG en recién nacidos son muy bajos, siendo por tanto de gran significación el hecho de que la IgA se transfiera desde la madre al lactante a través de la secreción láctea. Su presencia en leche y calostro protege a los neonatos de infecciones intestinales; de ahí que se debe insistir en que los lactantes se amamenten en lo posible directamente por las madres y no con leche de otros orígenes.

La IgA recibida de la madre ejerce un importante papel de defensa a nivel de todo el aparato digestivo. En ello influyen las especiales características del pH gástrico del lactante, que es menos ácido que en el adulto y una especial resistencia de esta Inmunoglobulina frente al mismo, por lo que no se destruye a su paso por el estómago. Es más resistente a las enzimas, por tanto, protege mucosas de bacterias y virus. Su vida media es de 6 días.

d. Inmunoglobulina D

Hasta fechas muy recientes, no se conocía que la IgD poseía capacidad de unirse a Antígenos, por lo que se dudaba de que actuase con función de Anticuerpo. Sin embargo, aunque actualmente se ha demostrado que posee esta acción, no se conoce con certeza cuáles son sus funciones específicas, aunque se sabe que colabora de forma importante en la activación de Linfocitos B al actuar como receptor en la superficie de los mismos.

La concentración de esta Inmunoglobulina en suero es muy baja; representa aproximadamente el 1 % de las Igs séricas. Es monomérica, con estructura similar a la IgG; su Masa Molecular es 184 kdalton (con 12 % de carbohidratos) y su vida media es de 2 a 8 días.

e. Inmunoglobulina E

Está involucrada en enfermedades alérgicas. Al combinarse con los alérgenos (por el fragmento Fab) desencadena la liberación, a partir de las células cebadas y basófilos, de los mediadores farmacológicos responsables de las ronchas y de las reacciones de brote urticarial sobre la piel, la

bronco constricción en el asma, etc. No tiene capacidad de atravesar la placenta, por lo tanto, las reacciones de hipersensibilidad inmediata no pueden transferirse de manera pasiva de la madre al feto. Sin embargo, puede existir una predisposición de tipo familiar a padecer enfermedades de naturaleza alérgica, que está relacionada con una tendencia a producir Anticuerpos de tipo IgE en la respuesta secundaria frente a Antígenos, en lugar de IgG, que sería la respuesta normal en individuos no alérgicos. El estímulo para síntesis de IgE (llamada reagina) puede proceder de una gran variedad de Antígenos, a los que en este caso se conocen como alergenos. Estos alergenos pueden penetrar en el organismo a través de la piel o de las mucosas respiratorias, ocular, del aparato digestivo, etc., así como por inyectables, como es el caso de la penicilina u otros medicamentos.

La IgE se encuentra fundamentalmente unida a células cebadas y basófilos, gracias a la propiedad que tiene esta Inmunoglobulina de unirse por su extremo Fc a receptores de superficie presentes en dichas células; unión que es fuerte y rápida. Los basófilos y células cebadas se caracterizan por encontrarse en la piel y mucosas, y por contener abundantes gránulos citoplasmáticos, ricos en sustancias vasoactivas que liberan al activarse y desgranularse. Esta Ig también puede estar presente en líquidos biológicos y en forma libre en sangre, donde se observa que los niveles cambian a lo largo de la edad. En individuos no alérgicos esta Inmunoglobulina se presenta en muy pequeñas cantidades, sólo hay ligeras trazas en suero; las concentraciones son menores de 1 µg/ml. Sin embargo, en alérgicos se encuentra en grandes cantidades; las concentraciones son mayores de 1000 µg/ml. El Peso Molecular de la IgE es 188 kdalton (con 15 % de carbohidratos), tiene una estructura similar a la IgG; es monomérica y su vida media es de 1 a 5 días.

5.Sistema del Complemento

El Sistema de Complemento (SC) comprende un grupo de más de 30 proteínas séricas y de la superficie celular, sintetizadas en su mayoría en el hígado, salvo algunas que son productos de los macrófagos. Estas proteínas interactúan con otras moléculas del Sistema Inmune y entre ellas mismas de una manera intensamente controlada, con el fin de suministrar muchas funciones efectoras de la Inmunidad Humoral y la inflamación, por tanto es uno de los mecanismos de defensa más importantes con los que cuenta el Sistema Inmune (SI), tanto en la Respuesta Natural como en la Adquirida (16). El nombre de sistema del complemento deriva del descubrimiento de los Acs, que permitió afirmar que el suero debía contener otro componente termolábil que ayuda o “complementa” la función de los Acs, y que se lo denominó complemento.

Principales funciones biológicas del Sistema del Complemento

- 1.Citólisis: polimerizándose sobre las superficies celulares para formar poros o rompiendo la integridad de la bicapa fosfolipídica en las membranas de estas células. Se activan C' sobre la superficie de estos microorganismos destruidos por lisis osmótica.
 - 2.Opsonización de microorganismos extraños o partículas: se produce por la unión de las proteínas del Complemento (C'), opsoninas: C3b, C3bi a su superficie, lo cual favorece la fagocitosis.
 - 3.Activación del C' en respuesta a la generación de ciertos fragmentos proteolíticos del C' (ana-
-

filotoxinas: C3a, C4a, C5a) que actúan sobre varias células.

4.El SC' favorece la solubilización y eliminación fagocítica de inmunocomplejos (ICC) minimizando así el daño causado por los depósitos en los tejidos o las paredes vasculares de los ICC formados en sangre.

5.Favorece las Respuestas Inmunitarias Humorales al ayudar a la presentación del Ag a las células B en los centros germinales y al disminuir el umbral de sensibilidad en la activación de las células B por el Ag (16).

El SC' amplifica las respuestas frente a microorganismos por medio de una cascada enzimática. Los componentes séricos solubles del C' comprenden múltiples enzimas proteolíticas que se activan de forma secuencial al sufrir proteólisis y que escinden y activan a otras proteínas del C' (zimógenos), lo cual constituye la cascada enzimática. En el plasma operan dos vías fundamentales de activación del C': vía clásica y vía alternativa. La vía clásica fue descubierta antes que la alternativa, aunque esta quizá sea la más antigua filogenéticamente. La vía alternativa habitualmente se inicia en la superficie de los microorganismos, sin requerir Respuestas Inmunitarias Específicas y es un mecanismo importante de la Inmunidad Innata frente a microorganismos infecciosos. La vía clásica se inicia generalmente tras la unión de proteínas del C' a los complejos Ag-Ac, y de este modo sirve como un mecanismo efector de la Inmunidad Humoral Específica. Sin embargo, los microorganismos son capaces de activar la vía clásica directamente en ausencia de Acs. Ambas convergen en una vía final común, que da lugar a un grupo de proteínas con actividad citolítica conocidas como Complejo de ataque a la membrana (CAM) (16).

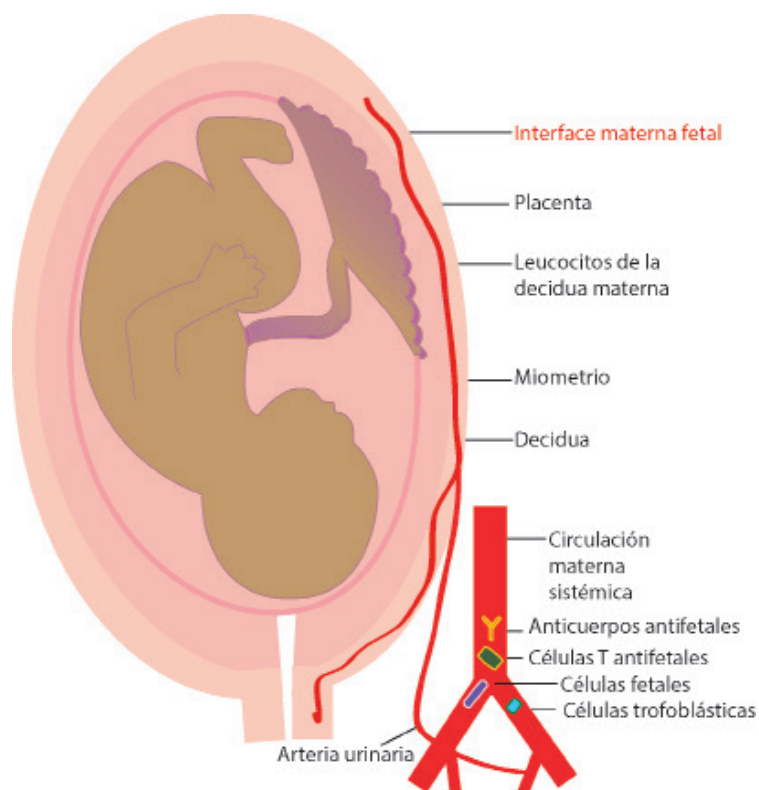
Existe otra tercera vía más recientemente descrita que es la de las lectinas unidas a manosa: miembro de una familia de lectinas dependientes de calcio, las colectinas (lectinas colagenasas) y es homólogo en estructura a C1q. Las lectinas unidas a manosa, un patrón de reconocimiento molecular del Sistema Inmune Innato, unido a un lugar de los grupos manosa terminales en una variedad de bacteria. Los niveles bajos de lectinas unidas a manosa en niños pequeños con infecciones recurrentes, sugieren que esta vía es importante durante el período entre la pérdida de Anticuerpos maternos y la adquisición del repertorio inmunológico maduro.

La proteína C3 desempeña un papel crucial en ambas vías de activación del C'. Se han descrito 4 sitios de síntesis fundamentales: hepatocitos (fuente principal de complemento sérico), monocitos, células epiteliales (fibroblastos) y células endoteliales (16,17). El feto a partir de los 29 días de gestación es capaz de sintetizar C3, ocurriendo transferencia de C3 materna y fetal en ambas direcciones. Los valores normales en recién nacidos son aproximadamente el 50 -75 % de los valores del adulto.

6. Sistema inmune en el embarazo normal

Durante la gestación, la placenta y la circulación sanguínea feto-placentaria cubren un importante número de funciones imprescindibles para el correcto desarrollo fetal. A pesar de ello, hasta hace poco, la placenta y la sangre contenida en ella han sido consideradas productos de desecho después del alumbramiento. Lógicamente, unas estructuras tan cruciales durante el largo período de la gestación debían poseer características que podían ser de alguna utilidad,

sin embargo, hasta hace unos años, el reducido conocimiento que se poseía de éstas era un exponente más de la limitación de los métodos de investigación y análisis vigentes. Los principales estudios actuales en la sangre del cordón umbilical (SCU) están relacionados con su utilidad para la obtención de células madres y con la optimización de su conservación con estos fines.



La placenta y el cordón umbilical constituyen la unión primaria entre el feto y la madre. El cordón umbilical es un tallo conjuntivo vascular que une al feto con la placenta. Se inicia en el sitio de la pared abdominal del embrión que corresponde al ombligo. Aparece en forma de un tallo cilíndrico de unos 90 cm de longitud, arrollado en espiral sobre su eje. Al final de su desarrollo el cordón umbilical presenta 2 arterias y una vena; la vena contiene sangre arterial y las 2 arterias, de menor calibre, conducen sangre venosa del feto a la placenta. Estos vasos sanguíneos se hallan rodeados por un tejido conjuntivo y mucoso llamado gelatina de Wharton (1,18).

El embarazo es una paradoja desde un punto de vista inmunológico ya que los mecanismos normales de protección contra las infecciones son potencialmente capaces de rechazar y destruir al feto debido a que éste puede ser visto por el Sistema Inmune materno como un injerto semialogénico. Sin embargo, un amplio repertorio de estrategias de evasión del sistema inmune contribuye a la sobrevivencia del feto durante la gestación. Entre dichas estrategias de evasión

se encuentra el silenciamiento o modulación de los mecanismos de inducción en los compartimientos inmunes innato y adaptativo. La gestación exitosa se caracteriza porque la madre conserva su capacidad de respuesta inmunitaria al mismo tiempo que el feto es objeto de una protección muy especial (1,2).

Tradicionalmente, se ha considerado al útero gestante como un lugar inmunológicamente privilegiado, donde el feto es protegido del rechazo por el sistema inmune materno. La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico, ya que mientras el Sistema Inmune mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, mecanismos de tolerancia local y periférica previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales de origen paterno lo que pudiera provocar el rechazo del feto (1). La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural por el cual el sistema inmunológico materno no inicia una respuesta contra el antígeno semiallogénico representado por el feto; se ha observado que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal generan una condición que permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie (1,2).

Los mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica del embarazo comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización para dar lugar a la implantación y progresa hasta alcanzar un embarazo a término. Dentro de estos mecanismos se incluyen factores fetales, maternos y placentarios, como son el acoplamiento de los factores celulares y moleculares sobre células del trofoblasto, la inhibición de las respuestas citotóxicas de células Natural Killer especializadas del útero (uNK), el balance de citoquinas Th1/Th2 de células T y la expresión de un perfil de citoquinas característico de células T-cooperadoras de tipo 2 (Th2), la actividad inmunosupresora de las T reguladoras (Treg); varias moléculas con acción inmunomoduladoras como progesterona, indoleamina 2,3-dioxigenasa y glicodelina, entre otros (1,2).

En cada uno de los pasos, las células y mecanismos inmunológicos desempeñan un papel esencial, siendo la fagocitosis la función de naturaleza inmunológica innata que primero participa en la relación materno-embrionaria. El cambio celular del micro-ambiente inmunológico está regulado, entre otros factores, por el estradiol, la progesterona y el Sistema Inmune. El Trofoblasto es el tejido que recubre las vellosidades que separan la sangre materna del feto y que también, invaden la parte materna.

Las MPP (Moléculas presentadoras de péptidos, comúnmente denominadas Complejo Mayor de Histocompatibilidad: MHC o HLA) clásicas son muy polimórficas, las más frecuentes son B y DRb y menos la C en MPP-I. El trofoblasto no expresa MPP-II (DR, DQ, DP) ni MPP-I (A, B) esenciales para el rechazo de tejido. La ausencia de MPP clásicas es decisivo para el poco reconocimiento del embrión/feto por el Sistema Inmune materno. Se han elaborado hipótesis de que la actividad fagocítica, complemento y la función de NKs, entre otras, garantiza la protección local en la interfase materno-fetal, mientras que las Respuestas del Sistema Inmune Adaptativo (activación de células T y B) generan la condición de tolerancia inmunológica sistémica para

evitar el rechazo del feto (1, 19).

Existen estudios que muestran que la pérdida de esta tolerancia inmunológica se asocia con abortos espontáneos, preeclampsia, eclampsia, entre otras patologías del embarazo. Gran parte de los conocimientos sobre la participación del Sistema Inmune en el embarazo, se han obtenido de las mujeres con padecimientos autoinmunes, en las que existen modificaciones en el curso de la enfermedad durante el embarazo, por ejemplo, las mujeres con artritis reumatoide presentan una mejoría clínica, mientras que, aquellas con lupus eritematoso sistémico la enfermedad se exagera, estos datos son una clara muestra de que el embarazo modifica el Sistema Inmune y en este proceso intervienen múltiples factores que modulan la Respuesta Inmune Innata y Adaptativa de la madre (1).

Queda claro que las MPP (Moléculas procesadoras de péptidos) o MHC o HLA, en el sincitiotrofoblasto (tejido que envuelve a la vellosidad coriónica fetal separándolo del espacio intervilloso sanguíneo materno): El sincitiotrofoblasto no expresa las MPP-I (A y B) ni las MPP-II (DP, DQ, DR) clásicas que son extremadamente polimórficas. Consecuentemente, los péptidos paternos presentes en el tejido fetal no son presentados y por ello, reconocidos por los linfocitos T maternos. Todo lo contrario, el sincitiotrofoblasto expresa MPP no clásicas (G, E y F) que son extremadamente conservadas y las MPP-I (C). La expresión de MMP-G y MMP-C en el trofoblasto inhiben la acción de las NKu y ayuda en el remodelado de las arterias espirales, respectivamente.

a. Inmunidad Innata y embarazo

El feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática (1,2). Alrededor de 40 % de las células deciduales son células de la Inmunidad Innata, una proporción considerable, tomando en cuenta que el útero no es un órgano linfoide. Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la Inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas, producción metabolitos del oxígeno (óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros), quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos (1). En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación, entre otras. Al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina 2,3-dioxigenasas, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células T maternas (1).

Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas (NKu), que constituyen aproximadamente el 70 % de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido (la placenta, el endometrio y la decidua), con función fundamentalmente inmunomoduladoras más que citotóxicas. Un balance inapropiado de células NK reguladoras y citotóxicas podría contribuir a desarrollar preeclampsia o abortos recurrentes (1).

Las principales células de la placenta son: NKu, macrófagos (presencia de macrófagos antiinflamatorios en un 20%) y linfocitos T (10%), además de células dendríticas, NKT y Treg. Las NKu son las células más abundantes en la placenta, el endometrio y la decidua y su número se mantiene constante durante el embarazo; son relevantes durante la placentación, la angiogénesis y el remodelado de las arterias espirales uterinas. Inicialmente, las NKu producen factores de crecimiento angiogénico y del endotelio vascular para promover el remodelado de las arterias espirales en la unión de KIR2D-R (Receptor de unión a NKu) con MPP-C o HLA-C de la superficie del trofoblasto y aumentar la vascularización en el sincitio. Las NKu y sus receptores son únicos del útero y difieren estructuralmente de las NK de sangre periférica. NKu no atacan al trofoblasto, al reconocer fundamentalmente a MPP-G. Luego en el segundo trimestre, secretan IFN que inhibe la migración de las células del trofoblasto y protege al útero de la destrucción de las células invasivas. En el tercer trimestre, las NKu degranuladas están sólo presentes en el endometrio.

Las células NKu son reguladoras, inmunomoduladoras, y secretan Mieloproteína (MP) 2 y MP9 durante la implantación desde los días 8 y 10 después de la ovulación. Las MP degradan la matriz extracelular y reducen la brecha intercelular entre el trofoblasto y el endometrio. La disminución de número de NKu o del número de KIR2D-R (Receptor de unión a NKu) se ha asociado con: Poco crecimiento del feto; Insuficiente invasión del trofoblasto; Aborto, Preeclampsia.

Para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto. El patrón de citoquinas no es constante durante todo el embarazo, estas varían dependiendo del momento en que se determinen en la gestación, manteniéndose un patrón Th2 durante el primer trimestre, periodo en el que se lleva a cabo la implantación del producto y la formación de la placenta (1,19).

Al final del tercer trimestre predomina un patrón de citoquinas tipo Th1. Algunos autores han considerado que este cambio en el perfil de citoquinas a un ambiente inflamatorio es necesario para el inicio del parto. Actualmente se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales; la pérdida de este equilibrio se asocia con la pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas (1). La tolerancia materna a los aloantígenos del padre expresados por el feto es esencial para: evitar infertilidad; defectos en la implantación; abortos, complicaciones más tardías como preeclampsia severa.

b. Inmunidad Específica o Adaptativa y embarazo

Los linfocitos T más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores y se les atribuye

la función de moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de embarazo existe un incremento de células T reguladoras CD4+CD25+; y se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación (1,2). En abortos espontáneos se ha observado disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua, comparada con los niveles observados en los embarazos normales. En pacientes con preeclampsia se ha demostrado que existe disminución en los niveles de células T reguladoras. Durante el primer trimestre, existe detrimento en los niveles de células B (CD19+) y aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del tercer trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica (1).

Respuesta Th1/Th2/Treg : En la sangre materna hay predominio de la respuesta: Th1 durante la implantación y el término del embarazo; Th2 durante el resto del embarazo y un incremento de las Treg durante las etapas tempranas del embarazo, más abundantes durante el 2do y 3er trimestres y su disminución posparto.

Durante el embarazo ocurren modificaciones en el Sistema Inmune materno para desarrollar una gestación exitosa: aparece una NK diferente, la NKu que tiene importante función inmunomoduladoras; cambian las hormonas y las citocinas producidas; existen otros factores supresores y puede haber infecciones particulares.

Las NKu son las células más abundantes en la placenta, endometrio y decidua y no atacan el trofoblasto al reconocer fundamentalmente a la molécula MPP-G o HLA-G. Las células del trofoblasto no expresan las MPP-I (A, B), MPP-II (DR, DQ y DP) clásicas y muy polimórficas; pero sí expresan las MPP-I (E y G) no clásicas y la clásica MPP-C (C). Hay un balance Th1/Th2 y se detecta un incremento de Th2 y Treg durante etapas tempranas (1ro y 2 trimestres) y luego un aumento de Th1 al final del embarazo. Se incrementan de células Treg durante etapas tempranas del embarazo, un alza durante el 2do y 3er trimestre y luego una disminución postparto.

7. Inmunidad en el feto y Recién Nacido

a. Inmunidad en el feto

Durante la vida intrauterina el feto está protegido por la madre de las agresiones externas, por lo que no necesita que su sistema inmunológico sea operativo, sin embargo, al nacer el recién nacido recibe una avalancha de elementos extraños, por lo que necesitará disponer de cierta protección, así como una preparación para ejecutar las defensas necesarias para su protección inmunológica (2). El feto se desarrolla en un medio estéril pero no exento de exposición ocasional a distintos microorganismos que pueden alcanzar el claustro materno o el medio interno del feto. De esta manera ya desde muy temprano del propio desarrollo de los distintos órganos y sistemas, los elementos relacionados con la Inmunidad también tienen lugar (2).

El Sistema Inmune proviene de las células derivadas de las células precursoras del sistema hematopoyético, cuya mayor fuente es el saco germinal hasta la tercera semana de vida fetal, seguido por el hígado fetal a las ocho semanas y finalmente por la médula ósea después del quinto mes de gestación. El sistema endocrino fetal contribuye desarrollando el sistema timo linfático. El sistema linfoide fetal se desarrolla como parte del complejo reticuloendotelial, primero en la vesícula vitelina y en el hígado fetal ya desde las 9 semanas y, más adelante, desde las 20 semanas, en la médula ósea y el timo. Durante la vida intrauterina estas células son sometidas al efecto de

un microambiente especializado, tales como el de la médula ósea y el timo, respondiendo a las señales de estimulación, proliferación y diferenciación, resultando en la proliferación y diferenciación, para así formar el Sistema Inmune Innato y el Adaptativo (13-17).

En las semanas 5-6 de gestación la Inmunidad innata está representada por macrófagos en el hígado y la sangre y en cuanto a la Inmunidad Celular, existen precursores de las células T en el hígado. Entre las 9-10 semanas de embarazo, en la Inmunidad innata se inicia la síntesis de complemento y se encuentran células NK en hígado; en la Inmunidad Humoral encontramos precursores de células B en el hígado y en la Inmunidad Celular hay precursores de las células T en el Timo (28).

A las 12-14 semanas en la Inmunidad innata se encuentran macrófagos en nódulos linfoides y células presentadoras de antígeno con HLA mayor clase II; en la Inmunidad Humoral hay células pre-B con IgD, IgG e IgA y en la Inmunidad Celular encontramos células T CD4+ y células CD8+ en el timo, hígado y bazo. Se inicia de la transferencia pasiva de IgG materna (1,2). En las semanas 16-17, la Inmunidad innata tiene macrófagos maduros en el hígado y neutrófilos circulantes. En la Inmunidad Humoral hay un gran número de células B en el bazo, sangre y médula ósea. En la Inmunidad Celular hay células T en la sangre y tejido linfoide/reordenamiento de receptores. Entre las 20-30 semanas en la Inmunidad Humoral las células B secretan anticuerpos y en la Inmunidad Celular hay un incremento gradual de los linfocitos T secretores de citoquinas; y se incrementa gradualmente el transporte transplacentario de IgG (1, 2,20).

Los monocitos son funcionales en las últimas semanas de gestación. Las proteínas del complemento no son transferidas a través de la placenta por lo que el feto debe fabricarlas por sí mismo (2). La Inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia de IgG materna, que mediante un sistema complejo llega desde la madre a la circulación fetal. Por ello, el recién nacido posee un limitado soporte de anticuerpos IgG, fiel reflejo de las que existen en la madre (2,3). La IgG materna cruza la placenta por la vía de endocitosis mediada por receptores.

De todas las inmunoglobulinas, la única que atraviesa la barrera placentaria es la IgG, lo cual ocurre fundamentalmente en el último trimestre, comenzando aproximadamente a las 32 semanas de gestación (alrededor de 400 mg/ml) y se incrementa a 1,000 mg/mL al término (se inicia la transferencia de IgG materna entre las 12-14 semanas y hay un incremento gradual del transporte de IgG entre las 20-30 semanas de gestación); sin embargo, no todas las subclases de IgG van a estar suficientemente representadas sino que es bien eficiente la transferencia de IgG1 e IgG3, pero es bajo el aporte de IgG2.

El nivel de IgG en el feto aumenta hasta a término, excede generalmente el del nivel de IgG materna debido al transporte placentario activo. En la edad fetal se sintetizan pequeñas cantidades de IgM desde aproximadamente los cuatro meses y medio del embarazo (1, 2,20).

La producción de inmunoglobulinas propias es escasa, aunque en los fetos infectados en útero se estimulan la producción de IgM y ocasionalmente IgA pero raramente su propia IgG en

respuesta a la infección, probablemente debido a la presencia de IgG pasiva transplacentaria, así como también por la falta de cambio del isotipo; aunque sí es capaz de producirla también si fuera necesario pero en menor medida, por lo antes explicado. La mayor función de la IgG en defensa del huésped es proporcionar actividad opsonica para bacterias piógenas y actividad neutralizante para virus. Los prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación tienen una profunda deficiencia de IgG (2,3).

A medida que se avanza en el embarazo el feto alcanza mayor provecho, tanto en lo referente al traspaso pasivo de IgG materna, como en la propia maduración de sus defensas y Sistema Inmune. Con ello verificamos que el recién nacido tiene capacidad de respuesta, pero todavía en este período no ha alcanzado la adecuada madurez inmunológica. Está claro en la literatura que el principal estímulo para la maduración postnatal de la función inmune son las señales del ambiente microbiano, particularmente en el tracto gastrointestinal, con la formación de la flora microbiana (20).

Las infecciones, particularmente en el tracto gastrointestinal y respiratorio, también pueden contribuir a este proceso. Ontogénicamente se producen múltiples cambios en los niveles de Inmunoglobulinas desde el nacimiento hasta los ocho o diez años, en que estos se estabilizan. La Inmunidad Celular comienza a ser patente al final del primer trimestre cuando el hígado comienza a liberar linfocitos B y el Timo linfocitos T (20,21). Biológicamente el feto requiere de un cierto número de semanas en el útero para que su organismo esté maduro para adaptarse a la vida extrauterina. Cuando nace antes de haber completado este ciclo de maduración, decimos que ha nacido prematuramente y por lo tanto puede presentar problemas en su adaptación a esta nueva situación (2,20).

b. Inmunidad en el neonato

Al nacimiento, el niño tiene su sistema inmunológico completo aunque inmaduro pero es capaz de responder a los estímulos antigénicos. Tiene múltiples anomalías en el desarrollo de su sistema inmune, que involucran a los anticuerpos/inmunoglobulinas, complemento y granulocitos pudiendo contribuir a la alta incidencia de sus infecciones (2,3). La incidencia de sepsis bacteriana en los primeros 28 días de vida varía de 1 a 10 casos por 1 000 nacidos vivos. Aproximadamente 25% de estos casos desarrollan meningitis. Los Estreptococos del grupo B y la Escherichia Coli son responsables de la mayoría de las sepsis y meningitis neonatales. Las infecciones por Cándida son también comunes en el recién nacido. Varias infecciones virales, incluyendo Herpes Simple, Citomegalovirus y Enterovirus, son particularmente severas durante esta etapa (2,3).

El recién nacido carece de memoria inmunológica debido a que, en condiciones normales, el feto está exento de estímulos producidos por antígenos extraños. Dicha memoria se va adquiriendo a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos. Las respuestas de las células mononucleares del recién nacido son inmaduras y en particular la producción del interferón y están disminuidas en respuesta a una variedad de estímulos; por la deficiente habilidad de los leucocitos polimorfonucleares para responder adecuadamente al estímulo quimiotáctico.

Además existe anormalidad en la adherencia leucocitaria y alteración en la migración (3).

La presentación del antígeno, sobre todo una función de células dendríticas, puede estar disminuida debido a que las células dendríticas del neonato tienen una capacidad disminuida para sobre-regular las moléculas coestimuladoras en la célula CD4 (linfocitos T CD4) (2,17). Los monocitos/macrófagos del neonato tienen una capacidad reducida para matar a organismos intracelulares tales como micobacteria, listeria y ciertos virus, en parte debido a la activación disminuida de citoquinas de las células T. Las respuestas de granulocitos de los neonatos son inicialmente adecuadas pero hay reserva pobre en médula ósea y una tendencia a neutropenia con infección severa. El movimiento de estas células puede también ser limitado (2, 14,15).

El sistema de complemento es un buen ejemplo de un proceso de activación secuencial en cascada, permitiendo una amplificación de la Respuesta Humoral. El sistema de complemento del neonato proporciona actividad opsonica limitada debido a que la actividad y los niveles del complemento son solamente 50% del de los adultos, y considerablemente más bajo en el prematuro, y son inferiores en proporción a la menor edad gestacional; C1 puede ser incluso más bajo (3,16,21).

Los bajos niveles del complemento causan deficiencias de activación de productos que son esenciales para la quimiotaxis y opsonización. La actividad de la vía alternativa del complemento, secundaria a las concentraciones disminuidas del factor B, también está disminuida en el neonato. La fibronectina, una proteína plasmática que promueve la depuración reticuloendotelial de los microorganismos invasores, es deficiente en el plasma del cordón neonatal. Esta deficiencia observada en neonatos puede contribuir a incrementar la susceptibilidad a infecciones (3,16).

El recién nacido tiene un número normal o aumentado de células B (linfocitos B productores de anticuerpos) pero mínima diferenciación celular plasmática, o sea, son linfocitos B no funcionales pero consiguen un aporte completo de IgG materna a través de la placenta. Esto protege generalmente de infección por seis meses, momento en el cual el niño de término está sintetizando sus propias inmunoglobulinas, porque al nacimiento tiene niveles disminuidos de todas las clases de inmunoglobulinas, excepto para la IgG, gracias al paso pasivo transplacentario, pero estos niveles a su vez disminuyen en pocos meses después del período neonatal, creando un bache inmunológico (2, 3).

La producción específica de anticuerpos es débil al nacer para la mayoría de los antígenos, adecuada por 2 meses para muchos antígenos proteicos, pero retrasada hasta los 24 meses para los antígenos polisacáridos. Durante la lactancia, descienden los niveles de IgG por catabolismo de esas moléculas que no son repuestas por carecer el niño aún de la capacidad de síntesis de las mismas (2, 3,20).

La inmunoglobulina M es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente. Esta inmunoglobulina tiene una acción muy particular para los microorganismos Gram negativos y al no estar en suficiente cantidad en el recién nacido hay predisposición también a la infección por estos microorganismos. La concentración de IgM en el recién nacido pretérmino

menor de 28 semanas de gestación es de 6 mg/dL en promedio, aumentando a 11 mg/dL en promedio en el recién nacido a término. En el periodo postnatal, las concentraciones de IgM aumentan en forma rápida, probablemente como respuesta a los estímulos antigénicos, de tal manera que al año de edad se estima que se alcanza el 59% del valor de IgM del adulto. Esto es similar en los recién nacidos prematuros y a término (2, 3,20).

La inmunoglobulina A constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas, pero están deficientes en el epitelio mucoso intestinal fetal, pero pronto hacen su presencia en respuesta a los factores estimulantes después del nacimiento. La alimentación con leche materna adiciona un mecanismo protector al tracto intestinal por la gran cantidad de factores inmunológicos que contiene, sobre todo esta inmunoglobulina (2, 3,22).

Los linfocitos T del recién nacido (RN) son diferentes a los del adulto y producen con limitaciones las citoquinas. Se ha demostrado que en el feto y el RN estas células exhiben deficiencias tales como baja respuesta proliferativa, menor producción de IL-2, disminución de la actividad citolítica y producción anormal de citoquinas. Por esto, las respuestas a antígenos T-dependientes específicos, incluyendo citotoxicidad dependiente de CD8+ y la producción de anticuerpos dependientes de CD4+ están reducidas o retardadas en comparación con el adulto (17,23).

Los cuadros infecciosos en el recién nacido siguen siendo una importante causa de morbimortalidad en el neonato, permaneciendo la letalidad por sepsis en cifras cercanas al 30%. Un 2% de los niños se infecta in útero y hasta un 10% de los recién nacidos en período neonatal. El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta adquiere rasgos de mayor severidad. Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues sufren de más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos (24).

El recién nacido tiene: 1.Estado de inmadurez inmunológica, que genera susceptibilidad para padecer infecciones. 2. Disminución de neutrófilos, macrófagos, 3. Disminución de la quimiotaxis. 4. Disminución de la actividad del complemento. 5. Poca producción de sus propias inmunoglobulinas, compensado en alguna medida por los anticuerpos maternos (IgG) que pasan a través de la placenta durante el embarazo y a través de la leche materna (IgA). 6. Tiene microbiota materna.

c. Inmunidad en el prematuro

La característica que define la patología del prematuro es la inmadurez de sus diferentes sistemas, los cuales no están preparados para responder a las exigencias de la vida extrauterina. De acuerdo a esto, a menor edad gestacional más graves y frecuentes son los problemas de adaptación y más complejo su tratamiento. Prácticamente no hay ningún órgano o sistema que no requiera de una adecuación a las nuevas condiciones que demanda la vida extrauterina y que en el caso del prematuro puede estar afectado y requiere de cuidado (25).

El Sistema Inmune del recién nacido pre término, es incompetente respecto al recién nacido a

término y tienen respuestas deficientes a varios estímulos antigénicos. La Inmunidad inespecífica es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos (2,25). La Inmunidad Específica, muestra una disminución de IgG que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM (concentraciones reducidas de gammaglobulinas al nacimiento y reducción de la reserva de Inmunoglobulinas maternas); la respuesta de la Inmunidad Celular es relativamente competente. Casi 33% de los neonatos con peso corporal menor de 1500 g desarrollan hipogammaglobulinemia sustancial. Por lo tanto, son susceptibles a infecciones bacterianas piógenas, ya que la mayor parte de los anticuerpos que pueden opsonizar los antígenos capsulares de las bacterias piógenas son IgG e IgM (2, 25).

Estos neonatos no producen anticuerpos de tipo específico, lo que al parecer es consecuencia de un defecto de la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos secretores de inmunoglobulinas y la facilitación mediada por linfocitos T de la síntesis de anticuerpo. La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico, hace que la infección neonatal sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico (2, 25). Si se tiene en cuenta las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral, etc.) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico (2, 24,25).

Se plantea que en los recién nacidos de bajo peso la inmadurez del Sistema Inmune es más marcada, tanto en aquellos niños con insuficiencia de su peso en relación con la edad gestacional, como a los nacidos antes del término de la gestación. Aunque se plantea que el desarrollo del Sistema Inmune se inicia alrededor de la sexta semana de gestación y su maduración ocurre dentro del útero, los tejidos linfoides, responsables de la producción de linfocitos T, se afectan tanto cuando el bajo peso es secundario al nacimiento pre término, como cuando está asociado a la desnutrición (2, 24,25).

Se ha demostrado que los neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) tendrán menos linfocitos T al nacimiento e incluso durante los años futuros, a diferencia de los prematuros que nacen con similar deficiencia, pero que rápidamente alcanzan la normalidad. Esta Inmunidad Celular afectada, propia de los productos con bajo peso al nacer, les confiere especial predisposición a las infecciones (23,25).

El mantenimiento de la homeostasis y la tolerancia a la exposición al ambiente está determinada por interacciones hospedero-microbiota que ocurren en un periodo estrecho de tiempo en los primeros días de vida. Esta influencia de la microbiota ocurre desde el embarazo. La colonización durante la gestación regula el número de células innatas y la actividad de estas en la descendencia. La alimentación durante la primera infancia, repercute en la microbiota intestinal y en el efecto de esta en el desarrollo del Sistema Inmune (26).

8. Sistema Inmune en el embarazo patológico

a. Hipertensión inducida por el embarazo con preeclampsia severa

Existe una asociación entre el Sistema Inmune y los diferentes ejes neuroendocrinos que regulan la reproducción humana. La Hormona Liberadora de Gonadotropinas (Gonadotropin-Releasing Hormone [GnRH]) y los esteroides sexuales tienen efectos a nivel de la programación del Sistema Inmune y su modulación. La interleucina-1 juega un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada y de otros ejes involucrados en la reproducción (1).

El embarazo es una situación fisiológica en el que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno como la unidad feto-placentaria. Resultado de estas modificaciones hormonales, metabólicas, inmunológicas y otras, es que durante la gestación pueden agravarse algunas afecciones previas, se facilita el inicio de otras o aparecen situaciones que son propias del embarazo, tal es el caso de los trastornos hipertensivos del embarazo (1, 27,28).

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pre términos y bajo peso al nacer en la que el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control. Es una de las complicaciones médicas más frecuentes (7-15%), que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materna-fetal y la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones y es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la hipertensión en la mujer no embarazada (28,29). En la preeclampsia parece existir una base genética e inmunológica, pero en la actualidad la mayoría de los investigadores dan mucha importancia en su etiología a las alteraciones de los procesos inmunológicos.

b. Alteraciones del Sistema Inmune en la preeclampsia

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

La preeclampsia es causada por una placenta de implantación poco profunda, que se torna hipóxica, ocasionando una reacción inmune caracterizada por la secreción aumentada de mediadores de la inflamación desde la placenta y que actúan sobre el endotelio vascular. La implantación superficial puede que sea consecuencia de una reacción del Sistema Inmune en contra de la placenta (14). Esta teoría enfatiza el papel de la Inmunidad materna y se refiere a evidencias que sugieren una falla en la tolerancia materna a los antígenos paternos establecidos en el feto y su placenta. Se piensa también, que en algunos casos de preeclampsia, la madre carece de receptores para las proteínas que la placenta usa para inhibir la respuesta del Sistema Inmune materno en su entorno (31).

Durante el embarazo se espera que tanto el Sistema Inmune de la madre como el del feto reconozcan la presencia de células alogénicas del otro. Sin embargo, la aceptación del aloinjerto fetal por la madre es diferente al rechazo típico observado en el injerto de órganos. Por lo tanto, se deben considerar los posibles factores inmunológicos de la preeclampsia en dos grandes términos: como el Sistema Inmune de la madre permite una relación simbiótica con la unidad feto-placentaria y si esta simbiosis puede estar alterada en una forma específica en la preeclampsia (1).

Durante la placentación, las células natural killer (NK), linfocitos del Sistema Inmune Innato, juegan un papel importante en la decidua, pues producen una parte importante de la respuesta inflamatoria decidual. Las células NK deciduales son un sub-tipo especializado de células NK presentes antes de la concepción, en el endometrio de la fase lútea. Parece que ellas facilitan la placentación al secretar citoquinas que promueven la infiltración de las arterias espirales por el trofoblasto invasor. Esta respuesta inflamatoria local es un hecho importante de la placentación y ocurre temprano en el embarazo (16).

Todas las causas asociadas convergen hacia un denominador fisiopatológico común: la disfunción endotelial. Esta da lugar a la activación de neutrófilos y de monocitos, y se considera a la interleucina-8 (IL-8) como principal candidato desencadenante de estos procesos, ya que además de encontrarse aumentada en el plasma de mujeres con preeclampsia, es una quimioquina secretada por células endoteliales activadas y otros tipos de células en respuesta a un daño tisular. Por esta razón, es importante en la quimiotaxis y en la activación de los leucocitos en la respuesta del Sistema Inmune (15).

En la preeclampsia, se ha propuesto la alteración del balance en la relación Th1/Th2. La evidencia indica que el sistema de células NK es más importante que el sistema de células T en la inmunología reproductiva y en la patogénesis de la preeclampsia. Se cree que la respuesta del sistema inmune juega un papel clave en la etiopatogenia de esta entidad: al principio del embarazo restringiendo la invasión trofoblástica a través de la interacción del complejo de histocompatibilidad materno y las células NK deciduales, y al final por la interacción del sincitiotrofoblasto y las células NK maternas para estimular una intensa respuesta inflamatoria materna que caracteriza el desorden (21).

Las cifras circulantes de IgG en suero materno están disminuidas en la preeclampsia, lo cual podría deberse a la proteinuria existente en esta patología. También se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas IgM y de anticuerpos bloqueadores. La disminución de los factores C3 y C4 en la preeclampsia sugiere una activación mayor en la fase aguda de la enfermedad que conduce al consumo de estas proteínas del complemento. Se pudiera encontrar también elevación de la IgM asociada con la fase aguda de la enfermedad en problemas inmunológicos (27).

Los inhibidores inespecíficos, también llamados “Anticuerpos bloqueadores”, incluyen hormonas vinculadas con el embarazo y otras sustancias de producción local a partir de células deciduales, trofoblásticas y otras partes fetales. En el embarazo normal habría un estado de

equilibrio entre la cantidad de anticuerpos bloqueadores maternos y la carga antigénica fetal, y el desequilibrio entre ellos, causarían la enfermedad (1).

Se ha encontrado que en la preeclampsia hay activación de neutrófilos desde la placenta, y se sabe que esta activación de neutrófilos se restringe sólo al territorio materno. Los neutrófilos activados secretan distintas sustancias tóxicas; elastasas, y otras proteasas que pueden lesionar células endoteliales, membrana basal y matriz subendotelial. De hecho, los niveles séricos de elastasa, son más altos en la preeclampsia que en embarazos normales. Los niveles de elastasas pueden identificar al grupo de fetos con retardo de crecimiento intrauterino, asociado con una activación exagerada de neutrófilos maternos (30).

Los neutrófilos liberan leucotrieno A₄ que las células endoteliales convierten en Leucotrieno C₄, el cual tiene una potente actividad sobre las fibras musculares vasculares, y libera factor de activación de plaquetas (FAP). En los leucocitos también se sintetizan leucotrienos, productos del metabolismo del Ac. Araquidónico, que pudieran provocar aumento de la permeabilidad capilar, vasoconstricción y activación secuencial de neutrófilos y de moléculas de adhesión. La producción de leucotrieno B₄ está aumentada en la preeclampsia, y el incremento de éste podría contribuir a la arteriopatía necrosante de esta enfermedad (39).

Los neutrófilos pueden ser activados por las fracciones de complemento. Los fragmentos C_{3a} y C_{5a}, liberados tras la activación del complemento, están incrementados en la preeclampsia, y en el Síndrome de HELLP. La acción de C_{5a} sobre los neutrófilos produce activación y liberación de elastasa. Además, se liberan radicales libres de oxígeno, tóxicos que producen peroxidación lipídica de las membranas, lisis celular, fragmentación del endotelio, y aumento de la permeabilidad y reactividad vascular. Una correlación entre los niveles séricos de elastasa y factor de von Willebrand sugieren la implicación de los neutrófilos en las lesiones endoteliales (17).

La disminución de los linfocitos T parece estar más pronunciada durante la preeclampsia, habiéndose demostrado una correlación entre la severidad de la enfermedad y la disminución de los linfocitos T. Se desconoce si esta disminución es la responsable de la enfermedad, o quizás sea una consecuencia de ésta (41).

En oposición al estado fisiológico de vasodilatación de la gestación normal, la preeclampsia constituye un fenómeno de vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación anormal de la coagulación. Esta situación se produce esencialmente por una disfunción generalizada del endotelio vascular. El endotelio pierde en la preeclampsia, sus funciones de regulación del tono vascular, anticoagulación y contención del compartimento líquido. La isquemia placentaria conduce a la elevación anormal de factores plasmáticos que finalmente conducirán a la disfunción funcional y anatómica del endotelio vascular (1,19).

Importantes evidencias epidemiológicas y bioquímicas sugieren que una anormal activación inmunológica se halla implicada tanto en la insuficiente implantación placentaria como en la inducción de la alteración endotelial. En la secuencia de acontecimientos, esta hiperactivación

inmunológica se acompaña de la generación de radicales libres y por tanto de estrés oxidativo, que se transmite de forma sistémica a través de la circulación de lípidos oxidados, o lipoperóxidos (13).

c. Expresión del Antígeno Leucocitario Humano en la placenta

El antígeno leucocitario humano (HLA) o moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) o lo que es lo mismo Moléculas presentadoras de péptidos (MPP), es un conjunto de genes implicados tanto en el reconocimiento inmunológico como en la señalización entre células del Sistema Inmunitario.

Los Amniocitos, células del citotrofoblasto extraveloso, células endoteliales del corión y algunos timocitos expresan moléculas HLA-G y esta condición modula el desarrollo de la Respuesta Inmune in situ, ya que la expresión de HLA-G disminuye la actividad de células NK y de linfocitos T citotóxicos a través de los receptores KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors). Los KIR envían señales inhibitorias a las células NK uterinas y se unen a moléculas del MHC, Ia e Ib en el trofoblasto, bloqueando la citotoxicidad por NKs y contribuyendo de esta manera con el desarrollo de la tolerancia inmunológica. Además, se ha reportado la presencia de moléculas solubles de HLA-G1 inmunosupresoras, éstas inducen la apoptosis de las células T CD8 activados y modulan la proliferación de células T CD4 (1).

d. Base inmunológica de la placentación anormal en la preeclampsia.

La implantación placentaria normal representa un estado fisiológico de inmunotolerancia basada en una expresión antigénica especial y un equilibrio local de citoquinas. La placenta en la preeclampsia presenta una expresión antigénica anormal, el trofoblasto endovascular en arterias espirales de mujeres con preeclampsia expresa de forma anormal antígenos HLA-DR, lo cual se asociaba a una también anormal infiltración perivascular por linfocitos T y macrófagos. La expresión de HLA-G parece también estar reducida en el trofoblasto de la preeclampsia. El trofoblasto invasivo de la preeclampsia presentaría así una característica que le impediría evadir la acción citotóxica de las células T a causa de una anormal configuración en la expresión antigénica (16).

La exposición a algún factor en la primera gestación facilita que el organismo materno desarrolle una respuesta protectora que en la segunda gestación reduce de forma marcada el riesgo a sufrir de nuevo la enfermedad. De forma adicional a la observación clásica de la primiparidad, varias evidencias apoyan que la exposición previa a antígenos trofoblásticos, que se expresan ya en el semen paterno, juega un papel importante en el reconocimiento posterior del mismo, o sea, la exposición continua al semen de la pareja tiene un fuerte efecto protector contra la preeclampsia, debido a la absorción de varios factores inmunes presentes en el fluido seminal. (1). El uso de métodos de barrera como forma básica de contracepción parece asociarse a un incremento en el riesgo de padecer la enfermedad. Una evidencia adicional es que la duración de las relaciones sexuales antes de la primera gestación se asociaría de forma inversamente proporcional al riesgo de preeclampsia. La primigravidez o embarazo de nuevo compañero sexual, comprobado por múltiples estudios epidemiológicos, sustentan que en las primigestas la sus-

ceptibilidad es de 6 a 8 veces mayor que en las multíparas (32,33).

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre al conceptus fetal. La unidad feto placentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y que se supone sean los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad (12).

En la preeclampsia, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo.

Durante el primer embarazo se pone en marcha todo el mecanismo inmunológico y surgen los factores desencadenantes de la preeclampsia. Sin embargo, simultáneamente, también se desarrolla el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evita que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le fue conferida.(1).

Las citoquinas pro-inflamatorias constituyen potentes activadores del endotelio vascular. La interfase materno-fetal en la preeclampsia produce citoquinas de forma anormal. Se ha demostrado un incremento significativo de IL-2, de TNF, y receptor de IL-2 (IL-2R), citoquinas pro-inflamatorias con efectos deletéreos para el trofoblasto desde el primer trimestre, en mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia. La concentración y expresión mRNA de TNF se hallan también elevadas en tejido placentario de mujeres con la enfermedad. Por el contrario, los niveles séricos de GM-CSF, citoquina protectora, se hallan reducidos, tanto a las 15 semanas como en el momento del debut de la enfermedad en el mismo grupo de mujeres (1).

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

En las pacientes con preeclampsia se han encontrado niveles séricos elevados de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas, cuya principal fuente se considera sea la placenta; entre estas se encuentra la IL-8, cuyo efecto sobre el endotelio aumenta la expresión de moléculas de adhesión del tipo ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión

vascular tipo 1), lo que aumenta la migración de células del Sistema Inmune hacia estas moléculas de adhesión, favoreciendo la lesión endotelial (1,27,32,33).

Por lo anterior, se considera que cuando existe un desbalance de citoquinas maternas proinflamatorias, reguladoras y quimioquinas como la IL-8 presentes en un embarazo normal, pueden desencadenarse los efectos aumentados en cuanto a la respuesta inflamatoria que finalmente conducen a la preeclampsia. Otras citoquinas proinflamatorias son la interleuquina 6 (IL-6) y el TNF- α , así como también factores anti-angiogénicos como el receptor soluble del VEGF (sFlt-1 o sVEGFR1) y la endoglina soluble (1).

Las citoquinas parecen actuar como efectores inmunológicos en los procesos de formación de la placa arterosclerótica, una lesión que en su forma aguda se observa en los vasos deciduales de la preeclampsia e inducen también resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Las acciones de las citoquinas en concentraciones elevadas facilitan otras alteraciones características de la preeclampsia, como la hiperactivación granulocitaria y, finalmente, los mecanismos de potenciación indirecta del estrés oxidativo, representando un ejemplo de hiperactivación vascular por generación masiva y aguda de lipoperóxidos (1).

e. Síndrome de HELLP

Una variante grave de la preeclampsia es el Síndrome de HELLP, que es una forma atípica de esta patología y es el resultado de una alteración de la Inmunidad. Se ha demostrado el incremento en el plasma de las pacientes con preeclampsia / Síndrome de HELLP de los niveles de anafilotoxinas, C3a y C5A comparado con los controles. La disminución de la actividad de las células T y B y la alteración de los monocitos para manipular los patógenos intracelulares se han reportado en embarazos complicados con síndrome de HELLP (34).

En el Síndrome de HELLP la disfunción inmune antecede de 7 a 14 días al diagnóstico de laboratorio del síndrome. También se encuentran anticuerpos antiplaquetarios en un pequeño número de pacientes, la observación de destrucción periférica de las plaquetas y la posibilidad de una transferencia pasiva hacia el feto. La trombocitopenia fetal y la anemia hemolítica microangiopática que se presentan en las pacientes con síndrome de HELLP son muy similares a la observada en otras enfermedades autoinmunes (34,35).

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un producto del metabolismo proteico que se forma en todas las células del cuerpo, sin embargo al bloquear la producción de óxido nítrico se induce la disfunción endotelial. Durante el embarazo normal, las concentraciones de ADMA en la circulación materna disminuyen por debajo de los valores previos al embarazo, lo cual está relacionado con los efectos del óxido nítrico (ON) (36).

El ADMA es capaz de afectar la angiogénesis en el embarazo al alterar la actividad de sustancias como el factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento placentario y factor de crecimiento de los fibroblastos, que es mediada por un mecanismo dependiente de la actividad del ON sintetasa, el cual es inhibido por el ADMA. Las preeclámpticas tienen concentraciones

de ADMA más altas que las embarazadas normotensas sanas, lo que nos conduce a valorar el papel de la ADMA como un marcador de disfunción vascular y la enfermedad vascular generalizada (36).

El incremento de la resistencia de la arteria uterina, que es un hallazgo característico de la preeclampsia, produce hipoxia placentaria y está asociado al incremento de las concentraciones de endostatina. Se han realizado investigaciones que demuestran que las preeclámplicas tienen concentraciones de endostatina más altas que las embarazadas normotensas sanas y las pacientes con altas concentraciones de endostatina tienen mayores alteraciones ecográficas Doppler del flujo sanguíneo de las arterias uterinas (37).

Papel de los factores de riesgo

La predisposición genética a la preeclampsia es sumamente importante. La existencia de factores predisponentes hace que la reacción hipóxico-inflamatoria local resulte en una anormal activación sistémica de varios sistemas biológicos. La preeclampsia es, por tanto, una combinación de isquemia placentaria y factores predisponentes maternos (1, 5).

Los factores de riesgo de preeclampsia han sido clasificados o divididos de diferente manera por varios autores. Una clasificación actualizada los divide en maternos (preconcepcionales y relacionados con la gestación en curso) y medioambientales. Dentro de los maternos preconcepcionales están: edad materna menor de 20 y mayor de 35 años, raza negra, historia personal de preeclampsia (en embarazos anteriores), presencia de algunas enfermedades crónicas: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, enfermedad renal, neurofibromatosis, síndrome antifosfolípido primario (anticuerpos antifosfolípidos) y otras enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido secundario), trombofilias y dislipidemia. Relacionados con la gestación en curso: primigravidez o embarazo de un nuevo compañero sexual, sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios), embarazo molar en nuli-para. Dentro de los ambientales están: malnutrición por defecto o por exceso, escasa ingesta de calcio previa y durante la gestación, hipomagnesemia, deficiencias de zinc y selenio, alcoholismo durante el embarazo, bajo nivel socioeconómico, cuidados prenatales deficientes, estrés crónico, etc. (27, 32, 33,38).

9. Evidencias de Investigación científica

La tasa de mortalidad infantil es un indicador del estado de salud de la población y en especial del desarrollo de la atención materno-infantil, la cual se ha mantenido por abajo de 5 por mil nacidos vivos únicamente en Cuba entre los países de la zona latinoamericana, lo cual lo ubica con la más baja tasa en la región (8). El aumento del número de prematuros extremos supervivientes sigue dependiendo de cuidados muy sofisticados. De ahí la importancia de proporcionar al recién nacido en el momento del nacimiento atención inmediata, oportuna, y de calidad, que asegure su adecuada adaptación a la vida extrauterina, previniéndole daños a futuro.

A medida que sobrevivían niños cada vez más pequeños, hubo que desarrollar técnicas químicas que permitían estudiar muestras de sangre de volumen mínimo, lo que permitió la aplicación de

estos nuevos métodos para estudiar la adaptación fisiológica del recién nacido a la vida extrauterina (8,24). De esta manera se han desarrollado varias áreas de investigación, incidiendo sobre los sistemas orgánicos, epidemiología y la progresión de las herramientas de biología celular y molecular. Esta combinación de ciencias básicas y ensayos clínicos ha conseguido excelentes avances en nutrición, ventilación, técnicas diagnósticas, catéteres y técnicas quirúrgicas (8,10, 24). Una de las herramientas imprescindibles para la atención especializada al recién nacido son los estudios de laboratorio clínico, los cuales han evolucionado a la par de la historia en la atención a estos pacientes.

En los últimos años, se ha hecho posible una profunda revaloración en los diagnósticos y procedimientos neonatales y han surgido numerosos indicadores que, aún con variabilidad en la especificidad y sensibilidad clínica, consiguen día a día un impacto positivo en la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad en este grupo etario. Un adecuado y oportuno diagnóstico prenatal o postnatal evita complicaciones neonatales y durante los primeros años de vida, incluso podría impedir el desarrollo de discapacidades importantes en etapas posteriores. (4,21). Los recién nacidos tienen particularidades únicas en cuanto a frecuencia de enfermedades, recolección de muestras y realización e interpretación de las pruebas. Por lo que resulta indispensable en la valoración e interpretación de los rangos o intervalos de la normalidad para los diferentes estudios de laboratorio en los recién nacidos, una adecuada particularización que no solo se circunscribe a lo puramente neonatal, sino también a ciertas características propias de los recién nacidos como la edad gestacional al nacer, edad postnatal, grupos de pesos y estados neonatales, entre otros factores como los dependientes de la madre (morbilidad materna asociada o no a la gestación).

Estos límites de referencia constituyen el parámetro más importante que permite dar un sentido diagnóstico a los resultados de laboratorio obtenidos en neonatos. (4). En la actualidad se conoce que la sangre del cordón umbilical (SCU) es una matriz diferente de la sangre del adulto; incluso de la del recién nacido varios días después del parto, por lo que posee características propias en cuanto a pH, gases disueltos en sangre y concentraciones de diferentes metabolitos. Por tanto, la caracterización de la sangre del cordón umbilical es de gran interés científico, y más aún si se tiene en cuenta que constituye una muestra biológica única e irrepetible en la vida de cada individuo (21, 38). El bajo peso al nacer constituye una preocupación mundial de primera magnitud, estableciendo protocolos que apunten a un impacto favorable en los índices de bajo peso. (24). En la búsqueda de alternativas eficaces que contribuyan a disminuir la tasa de mortalidad infantil y mejorar la calidad de vida, se promueven investigaciones globales en esta materia buscando reconocer y controlar los factores relacionados con el bajo peso al nacer. (26) Se conoce que la respuesta inmune humoral del neonato está comprometida y que la IgM es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente, por lo que su cuantificación constituye un aporte útil en el estudio de los recién nacidos afectados con bajo peso al nacer y en las infecciones perinatales que no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento. En el caso de la IgG se sabe que los niveles en el feto y en el recién nacido están influidos básicamente por el paso transplacentario de la IgG materna, aunque el feto es capaz de sintetizar su propia Inmunoglobulina a partir de la semana 20. Los valores que se registran en sangre del

cordón umbilical al nacimiento son de 10,656 g/L.

La inmunoglobulina A (IgA) constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas y aunque es conocido que la IgA se transfiere desde la madre al lactante a través de la secreción láctea, esta comienza a sintetizarse poco después del nacimiento. Algunos autores (12, 15) han reportado que la presencia de IgA en SCU es nula, sin embargo investigaciones propias se detecta a muy baja concentración (IgA: 0,051 g/L) en aproximadamente el 50 % de las muestras estudiadas, lo cual coincide con lo descrito por Soria y colaboradores (51) que la encontraron 0,088 g/L. Dichos autores justifican la presencia de IgA en el suero por la sensibilidad del método utilizado para obtener la concentración basado en nefelometría, a diferencia de otros trabajos anteriores donde se cuantifica la Inmunoglobulina por inmunodifusión radial, que es un método muy difundido por su sencillez operativa y bajo costo. Sin embargo, presenta dificultades para su estandarización y requiere tiempos no menores a 48 horas para completar el análisis. Los métodos inmunturbidimétricos e inmunonefelométricos, basados en la absorbancia producida por la formación de complejos inmunes entre la sustancia a cuantificar y su anticuerpo específico, presentan ventajas en el tiempo de procesamiento y la posibilidad de automatización así como en precisión. Se han realizado estudios de correlación entre los diferentes métodos que avalan su empleo indistintamente en la determinación de inmunoglobulinas y proteínas del complemento, no obstante actualmente se utiliza más el método inmunturbidimétrico por su sencillez, mayor precisión y factibilidad de implementar en sistemas automatizados (46).

El sistema de complemento proporciona actividad opsonica limitada, debido a que la actividad y los niveles del complemento corresponden solamente el 50 % del adulto y considerablemente más bajos en el prematuro. Los niveles de las proteínas del complemento C3 y C4 han sido también reportados por diferentes autores. Como ejemplo de ello Soria y colaboradores (51) en un estudio realizado en México correspondiente a recién nacidos de término AEG de madres sin patologías, al igual que en el presente trabajo, encontraron valores de 0,33 g/L y 0,102 g/L para C3 y C4 respectivamente. Al comparar estos valores con los reportados en nuestra investigación se observa que en el caso de la proteína C3 (0,887 g/L) los niveles son ligeramente más elevados y para la proteína C4 (0,127) son similares.

Por otra parte, se ha demostrado que los valores de C3 en el recién nacido son de un 50 a 75 % de los del adulto, alcanzándose estos entre los tres y seis meses después del nacimiento. Teniendo en cuenta lo anterior, cuando se compara la media obtenida en el presente estudio con la reportada en publicaciones anteriores por este equipo de investigación para un grupo control de adultos donantes de sangre de la misma localidad y con el mismo método de trabajo, se confirma que efectivamente el valor de C3 en SCU resulta el 67 % del obtenido en adultos.

Al confrontar los intervalos obtenidos con los divulgados para niños por los productores de los juegos de reactivos utilizados en las determinaciones (39-43), se observa que son para todos los parámetros evidentemente menores. Esto puede estar dado por el grupo de estudio empleado para determinar los rangos de normalidad, que en este caso es al momento del nacimiento,

mientras que los productores italianos utilizan infantes mayores de un año.

El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta adquiere rasgos de mayor severidad. Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues sufren más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pre término precisa, con procedimientos invasivos múltiples asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico (41-43).

Resultados de los parámetros inmunológicos en recién nacidos bajo peso.

El grupo 2 estuvo conformado por 60 neonatos bajo peso: 30 de madres hipertensas, tomados como grupo caso y 30 de madres no hipertensas, tomados como grupo control, que incluyó 28 femeninos y 32 masculinos. Al comparar los niveles de inmunoglobulinas en ambos grupos se observa un ligero aumento en los valores de IgG e IgM en los recién nacidos bajo peso de madres hipertensas. En cuanto a los niveles de las proteínas C3 y C4 del complemento se va reflejando una ligera disminución de C3 y un discreto aumento de C4 en el grupo caso.

Los estadísticos descriptivos ($X \pm DS$) y las comparaciones de las variables inmunológicas analizadas en ambos grupos registran que los valores de las inmunoglobulinas M, G y A, y las proteínas C3 y C4 del complemento no difiere de los valores normales referidos en sujetos sanos. No se encontraron diferencias significativas al comparar estadísticamente las medianas de los parámetros inmunológicos estudiados entre los grupos de recién nacidos bajo peso (Mann-Whitney, $p > 0,05$).

Los niveles de los parámetros inmunológicos en el grupo con bajo peso al nacer y los resultados de la comparación intragrupo, no presentan diferencias al compararlos según el tiempo de terminación de embarazo a término y pre término. En los datos recogidos de cada serie, se observa que en el grupo caso, correspondiente a los 30 recién nacidos bajo peso de madres hipertensas, las edades maternas estuvieron entre 18 y 36 años, de ellas 4 fueron menores de 20 años, 21 mujeres entre 20 y 34 años y 5 dentro del grupo de: mayores o iguales a 35. En cuanto a la edad gestacional en el momento del parto 6 nacimientos fueron a término, 24 pre términos y ninguno postérmino. En este primer grupo, 24 eran nulíparas y el resto múltipara; y de los 30 nacimientos 26 fueron por cesárea y 4 eutócicos. El sufrimiento fetal se manifestó en 3 neonatos. Nació un solo bebé con peso inferior a 1500g, en este caso pesó 850g. El tiempo de rotura de membrana fue mayor de 18 horas en dos casos. En cuanto al uso de antibióticos en los RNBP de madres hipertensas encontramos que 8 recién nacidos usaron antibióticos y se le realizaron dos o más hemocultivos; de ellos en cinco casos se usaron tres o más antibióticos y en tres de ellos se emplearon siete tipos de antibióticos. La estadía hospitalaria en este grupo fue superior a quince días en 15 pacientes.

En el grupo control, correspondiente a los recién nacidos bajo peso de madres no hipertensas, las edades maternas estuvieron entre 15 y 44, de ellas 4 tenían menos de 20 años y 2 fueron

mayores o iguales a 35. En cuanto a la edad gestacional en el momento del parto encontramos 20 nacimientos a término, 10 pre término y ninguno postérmino. Encontramos en este grupo que 9 mujeres eran nulíparas y 21 multípara; y de los 30 nacimientos 3 fueron por cesárea y el resto eutócicos. En cuanto al sufrimiento fetal no se declaró en ningún neonato. Nació un solo bebé con un peso inferior a 1500g, con un peso de 1300g. El tiempo de rotura de membrana fue mayor de 18 horas en 3 casos. En cuanto al uso de antibióticos en los RNBP de madres no hipertensas encontramos que 5 recién nacidos usaron antibióticos y se le realizaron uno o más hemocultivos. La estadía hospitalaria en este grupo fue superior a quince días en 5 pacientes. El bajo peso al nacer ha constituido un desafío para la ciencia a través de los tiempos, por lo que se han realizado múltiples investigaciones acerca de las causas que lo producen y las consecuencias que provoca. En el grupo formado por los recién nacidos bajo peso de madres hipertensas, la IgM resultó discretamente aumentada, aunque no estadísticamente significativa, lo que pudiera estar en relación con la fisiopatología inmunológica que causa los trastornos hipertensivos en el embarazo. En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante. Con relación al compromiso de la Inmunidad Humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4. La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda se presenta por efecto de la preeclampsia (43). En cuanto a los niveles de las proteínas del complemento C3 y C4 se observa que en el caso de la proteína C3 los niveles son ligeramente más bajos en los recién nacidos de madres hipertensas y para la proteína C4 son similares por lo que no encontramos diferencias significativas.

Se conoce que la preeclampsia incrementa grandemente la morbimortalidad materna y perinatal, porque predispone a complicaciones como el desprendimiento normoplacentario, el edema agudo del pulmón, la insuficiencia renal, la coagulopatía intravascular diseminada, incrementa la prematuridad, el bajo peso al nacer y el retardo del crecimiento (45).

Se describe un aumento de las infecciones en los recién nacidos de madres hipertensas. El estado precario del intercambio gaseoso a nivel de la unidad fetoplacentaria como consecuencia de la enfermedad favorece la aparición de gérmenes anaeróbicos. El incremento en la frecuencia de las infecciones en el neonato se relaciona con una mayor severidad de la hipertensión en la madre. Dentro de la morbilidad neonatal las infecciones se encuentran en segundo lugar en frecuencia. El predominio de las infecciones de inicio temprano o connatales ocurren en los neonatos de madres hipertensas. Las infecciones de inicio tardío o adquiridas también predominan en este grupo, hecho atribuible a factores como su prematuridad, BP y enferman más que los de madres no hipertensas, riesgo a los que se suma el uso y abuso de antibióticos, de alimentación parenteral, uso de catéteres y otros procedimientos invasivos a los que se someten estos infantes que pueden complicar aún más su evolución y alargar su estadía hospitalaria. (41,46)

Es bien conocido que la hipertensión materna retrasa el crecimiento fetal probablemente causado por una disminución del flujo útero placentario y, por lo tanto, la incidencia de neonatos pequeños para la edad gestacional es mayor que en la población general, por tanto es un im-

portante factor de riesgo para la obtención de un BP al nacer, cuya morbimortalidad es mayor que en los de peso normal. Este aspecto podría tener implicaciones en el futuro desarrollo de los niños afectados, al incrementar diversos trastornos en la niñez, también en la vida adulta, ya que hay fuertes evidencias de que el bajo peso al nacer se relaciona con una incidencia de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el adulto (42, 50-52).

En las mujeres menores de 20 años se plantean teorías hereditarias e inmunológicas del desarrollo de la hipertensión en el embarazo, que se interpreta fundamentalmente por una mayor resistencia del músculo uterino y una deficiente adaptación del árbol vascular a las necesidades que impone la gestación. Una gran cantidad de autores plantean que en las embarazadas que transcurren en los extremos de la edad reproductiva, aumenta la frecuencia de bajo peso al nacer. Varios estudios encontraron predominio en madres menores de 20 años y otros presentaron un mayor índice de bajo peso en las edades superiores a 35 años (11-14).

Los riesgos de salud de la madre y del hijo aumentan cuando la primera es una adolescente o tiene más de 35 años, debido a que las condiciones biosociales repercuten en mayor cuantía y existe una incidencia más alta de gestosis, pseudogestosis e intervenciones obstétricas. Al mismo tiempo a las adolescentes se les asocia su inmadurez biológica-emocional que determina que sus órganos reproductores no hayan llegado todavía a su pleno crecimiento y maduración. Para las madres añosas se reportan nacimientos de bajo peso con la peor calidad (peso menor de 1500 g) debido a que se les asocian varios factores de riesgo que pueden tener carácter biológico, psicológico, social y ambiental, y pueden influenciarse entre ellos (37-39).

La hipertensión se explica por los daños ya crónicos del sistema vascular que sufre desgastes a causa de la edad con la consecuente esclerosis que compromete el aporte sanguíneo adecuado a un nuevo embarazo, establece una insuficiencia circulatoria con isquemia útero placentaria. Además el endometrio ya no se encuentra en las condiciones de cuando eran más jóvenes o se encuentran expuestas a tensiones laborales muy fuertes que afectan tanto a ella como su producto. Para algunos autores las edades extremas constituyen uno de los principales factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, y se ha informado que en estos casos el riesgo de padecer una preeclampsia se duplica (11-14, 45).

Diversos estudios han reportado que la preeclampsia aparece con más frecuencia durante el primer embarazo; es mayor su incidencia cuando ocurre cambio de paternidad y, disminuye su incidencia mientras mayor sea la actividad sexual que antecede a la concepción. Estos hechos se compaginan con la idea de la existencia de mecanismos inmunes involucrados en el proceso, por lo que algunos investigadores han propuesto que el reconocimiento inmunológico en el embarazo es esencial para el éxito del mismo, pues además de permitir prevenir el rechazo del hemialoinjerto (la mitad de la carga genética es paterna), faculta el estímulo para la descarga de citoquinas y factores de crecimiento, los cuales promueven la progresión y desarrollo del producto de la concepción. La primigravidez o embarazo de nuevo compañero sexual, comprobado por múltiples estudios epidemiológicos, sustentan que en las primigestas la susceptibilidad es de 6 a 8 veces mayor que en las multíparas (11-14).

Por tal razón se considera la preeclampsia es una enfermedad del primer embarazo, o sea, hay un incremento en la incidencia en las primigestas, de manera que la nuliparidad es un factor de riesgo importante para la aparición de la enfermedad en el 75 % de los casos, fundamentado en la respuesta inmunitaria aberrante que existe en estas pacientes; además se asocia con algunos síndromes o trastornos como: diabetes mellitus, desórdenes autoinmunes, obesidad y predisposición genética para desarrollar la enfermedad (11)

El efecto protector de la multiparidad se pierde con un cambio de compañero. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere esta. Las mujeres jóvenes y a su vez nulíparas o mayores de 35 años, sumándose a la multiparidad; son más susceptibles a padecer hipertensión inducida por el embarazo pues se suman dos factores de riesgo.(11)

Algunos investigadores han confirmado la asociación de los trastornos hipertensivos con el parto pre término debido a la decisión obstétrica de interrumpir el embarazo por esa causa (9-12). En el grupo caso, de recién nacidos de madres hipertensas se observó un incremento del parto distócico, puesto que la mayoría de los nacimientos fueron pretérminos y por cesárea, principalmente por la complicación de la hipertensión arterial. Por cada 10 gestantes hipertensas 9 terminan su embarazo por vía cesárea (9-14), que es significativamente mayor en estas pacientes que en la población general. Ello guarda relación con la frecuencia relativamente alta con que se presentan complicaciones que requieren esta intervención, para preservar la integridad de la madre y su producto, y dar por terminadas las angustias de la madre y el sufrimiento del feto. (11-14).

Es importante incidir y modificar positivamente el riesgo existente antes de que la mujer se embarace (consulta preconcepcional), con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles. La identificación temprana de los factores de riesgo, seguida de una atención adecuada, pueden prevenir o modificar los resultados perinatales desfavorables. Los factores de riesgo son innumerables y su importancia puede ser mayor o menor, según coincidan varios factores, con mayor riesgo sobre el producto (25).

Comparación entre los dos grupos: sanos y bajo peso

En los datos recogidos de cada una de las muestras se observó que el grupo de recién nacidos sanos (n=80) estuvo conformado por un 50 % del sexo femenino e igual por ciento del sexo masculino, y que el grupo de 60 neonatos bajo peso incluyó 28 femeninos y 32 masculinos. Los resultados reflejan las medias de los parámetros IgM, IgG e IgA, los cuales son significativamente diferentes entre los grupos, siendo solo significativo la IgG en los neonatos bajo peso (BP) pretérmino. Las proteínas del complemento no mostraron diferencias significativas. Con relación a la edad gestacional en que se produjo el parto en el grupo de recién nacidos sanos, todas las madres tenían entre 37 y 41 semanas de gestación. En el conjunto de bajo peso, hubo un predominio de las mujeres que al momento del parto tenían una edad gestacional menor de 37 semanas, 41 madres, 68.33 %, respecto a 19 mujeres, 31.67% con edad gestacional a término.

En la caracterización de los grupos en cuanto a la edad materna se aprecian diferencias en la distribución porcentual en cada grupo estudiado. Referente a los antecedentes de paridad, la frecuencia de nulíparas entre los recién nacidos sanos (61.25 %) supera a las multíparas (38.75 %). Similar distribución existió en el grupo de recién nacidos de bajo peso (70 % nulíparas y 30 % multíparas). Pero, al analizar la paridad según la edad materna en el grupo de neonatos bajo peso se observa que entre el total de nulíparas no existió predominio de las madres con edades extremas (35.71 %). En relación a la vía de parto, en el grupo de neonatos sanos el parto eutócico predominó sobre el distócico, a la inversa del comportamiento mostrado en el grupo de recién nacidos con bajo peso al nacer.

Respecto a los aspectos de interés en el grupo de recién nacidos con bajo peso al nacer, se incluyeron 3 casos de muy bajo peso (<1 500g). El puntaje del test de Apgar analizado en los neonatos con bajo peso muestra como un 96.66 % nacieron en buenas condiciones clínicas, con gradación mayor o igual a 7 puntos. Sólo 2 neonatos resultaron deprimidos al nacer, ambos provenientes de cesárea y de madres adolescentes; uno de ellos con peso inferior a 1500g. La principal complicación en los recién nacidos con insuficiencia ponderal fue la afección respiratoria.

En la mayoría de las pruebas de laboratorio, el significado del resultado depende del contexto en el cual se interprete, dado que los valores de referencia pueden variar en relación a muchos factores, incluyendo la edad del paciente, el sexo, las características de la población y el método utilizado, por lo que los resultados numéricos tienen diferentes interpretaciones según los laboratorios, por lo que se debe establecer propios valores de referencia y proporcionarlos junto al resultado de la prueba, tomando en cuenta que el primer paso para determinar un intervalo de referencia es definir la población a la que se refiere este rango, respecto a sexo y edad, así como la zona geográfica en que se efectuó. (43,44,49).

Los diferentes grupos étnicos en nuestra región, obliga a que sea indispensable estudiar los intervalos de referencia de cualquier parámetro bioquímico o inmunológico en cada país, porque los valores de referencia que se consultan provienen de fuentes internacionales con poblaciones y de regiones muy distintas. En el estudio en referencia, el conocimiento de dichos valores son de gran utilidad para el diagnóstico precoz de: sepsis neonatal congénita, Inmunodeficiencias primarias, reacciones vacunales no alérgicas, etc. debido a que con estos valores se caracteriza inmunológicamente a los neonatos y en base a ellos, es posible diagnosticar y tratar precozmente.

Aportes de la Investigación

Los parámetros inmunológicos son muy utilizados en la rutina diaria en las salas de neonatología, otros, sin embargo, no son frecuentemente recurridos ya sea por falta de tecnología o de instrucción sobre su utilidad clínica. El presente trabajo permitió obtener los niveles de indicadores inmunológicos en sangre del cordón umbilical en los recién nacidos sanos y de bajo peso de la provincia de Villa Clara, registro que hasta la fecha no existía en esta región del país. Los resultados obtenidos pueden ser considerados como criterios de alto valor diagnóstico para la

atención especializada de estos infantes, lo que permitirá trabajar en la prevención de la prematuridad y del bajo peso de nacimiento; por el impacto en la morbilidad y mortalidad de la infancia.

La caracterización inmunológica de los recién nacidos sanos es un instrumento que puede permitir acceder a un rápido diagnóstico de numerosas afecciones pues, probablemente la alteración de cierto indicador comparada con su valor normal en la sangre del cordón sirva de biomarcador para detectar de forma temprana determinada enfermedad o riesgo de padecer la misma. Es por tanto el punto de partida para estudiar el comportamiento de estos parámetros en otros grupos de riesgo perinatales como por ejemplo la prematuridad, el bajo peso al nacer así como la hipertensión o diabetes en las madres.

La gestación es una condición fisiológica compleja que compromete todos los sistemas orgánicos. La preeclampsia emerge en la gestación como una alteración de la adaptación de la respuesta inmune materna a los antígenos paternos y compromete así todos los órganos de la mujer, entre los cuales el endotelio es el principal. Por medio del conocimiento de la inmunología del embarazo normal y en la preeclampsia, es posible llegar a entender los procesos de adaptación de la respuesta inmunológica y así desarrollar alternativas para la manipulación de la Respuesta Inmune. Este trabajo permitió además, relacionar algunos factores de riesgo que pudieran anticipar el surgimiento de preeclampsia sobre todo si se combinan varios. Tratar las complicaciones de la hipertensión gestacional en la madre y el producto de la concepción es haber llegado tarde, por tanto hay que detectar las pacientes de riesgo en el primer contacto de ésta con el personal de salud, poniendo especial interés en los factores predisponentes y así dar una adecuada información acerca de los riesgos que representa ésta enfermedad sobre la madre y el feto y/o recién nacido, ya que no solamente el producto de la concepción sufre al momento del nacimiento sino que puede quedar con secuelas de por vida.

Los problemas que afectan la gestación exigen un abordaje integral y multidisciplinario para garantizar el adecuado cuidado de la salud materna y fetal. Quizás la estrategia más importante para anticiparse a los eventos catastróficos asociados con la preeclampsia, sea la observación temprana, estricta, consciente y crítica del equipo de proveedores de salud materna, soportada en el análisis conjunto del laboratorio y la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Pober JS, Lichtman AH. Inmunidad de las Mucosas. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit., 7ma ed 2011: 293-315.
 2. Abbas AK, Pillai L. Activación de los Linfocitos T. In: Inmunología celular y molecular. Elsevier Saunders Edit., 7ma ed 2011: 203-222.
 3. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular. Capítulo 1 Propiedades y consideraciones de la Respuesta Inmune. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición 2011: 1-14
 4. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular. Capítulo 4 Inmunidad innata. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición 2011: 55-88.
 5. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular.
-

Capítulo 12 Mecanismos Efectores de la Inmunidad Humoral. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición 2011: 269-292.

6. Álvarez Ponce V A, Alonso Uría R M, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Cub Obstet Ginecol.* (2014) 40:165-174.

7. Anuario Estadístico de Salud 2012. Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013: 80.

8. Ashwood ER, Knight GI. Disorders of pregnancy. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry.* Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier: 802-824.

9. Avery ME, Richardson D. Historia y epidemiología. En: Ballard T. *Tratado de Neonatología.* 7ma edición 2010. Pag. 1-13.

10. Avila D., Mardones F., Cardona A., Rodriguez M., Karchmer S.: Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:166

11. Balestena Sánchez JM, Barrios Eriza M M, Balestena Justiniani A. Influencia de la hipertensión originada por el embarazo en el parto y el recién nacido. *Rev Ciencias Médicas* (2014) 18:24-32.

12. Bequer L, Gómez T, Pérez de Alejo L, Mollineda A, Salazar L, Hernández V. Perfil bioquímico y valores de referencia en sangre del cordón umbilical. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* (2014) 48:311-7.

13. Cardona A., Romero S., Esquivel J.: Programacion fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. *Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia.* Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 192-200

14. CEPCCMM-RJ. Comitê Estadual de Prevenção e Controle da Morte Materna e Perinatal do Rio de Janeiro. *Relatório Anual.* Rio de Janeiro 2012.

15. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Reducción del Bajo Peso al Nacer. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2000.

16. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2008: 70-9.

17. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consenso de Procederes diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010. 52.

18. Cunningham FG et al. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Williams *Obstetricia.* Editorial Ciencias Médicas (2007) 489-532.

19. Dekker GA, Shalem Y, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NAB, et al. Risk Factors for Preterm Birth in an International Prospective Cohort of Nulliparous Women. *Plos One* 2012; 7:1-9.

20. Delves P, Roitt I, Burton D y Martin S. Roitt *inmunología. Fundamentos.* Capítulo 1 Inmunidad innata. Editorial Panamericana. Edición 11a 2008: 1-20.

21. Estrada-Arcila L, Escobar-Hoyos J, Gómez-Giraldo L, Cadavid-Jaramillo A P, Gil-Villa A M. Expresión del fenotipo Duffy negativo en mujeres afrodescendientes y su relación con la preeclampsia. *Rev Cub Obstet Ginecol* (2013) 39:442-450.

22. Fuentes X. Valores de referencia biológicos, acreditación y armonización. *Rev Lab Clin* (2012) 5: 55-6.

-
23. Futura System S.r.l. Immunoglobulin M IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006
 24. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:1635-41.
 25. Herrera Alcázar V. Atención Prenatal. En: Álvarez Sintés R. *Temas de Medicina General Integral*. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas 2008: 225-31.
 26. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier: 155-170.
 27. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5° Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S. Álvaro Quezada S. Editores. *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Chile: Serie Publicaciones 2003: 21-34.
 28. Mardones F. Origen temprano de las enfermedades crónicas: Implicancias en Pediatría. Capítulo 9. Parte I: Pediatría integral y familia en la comunidad. *Meneghello Pediatría*, 6ª Edición. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A, eds. Buenos Aires: Editorial Panamericana, (2013) 45-51.
 29. Mayen D. Programacion fetal. En: Avila D., Fescina R., Romero R. *Obstetricia y Perinatología*. Libro homenaje al Prof Dr Samuel Karchmer. Edit. Eduquil. Guayaquil. (2013) 418-421
 30. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Santos-Bolívar J, et al. Dimetilarginina asimétrica y velocimetría Doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., *Bienestar Fetal; Libro Homenaje al Prof. Dr. Roberto Caldeyro Barcia*. EDUQUIL. Guayaquil 2014: 481-485.
 31. Pacora P, Ticona M., Huanco D.: Factores estresantes y consecuencias de la restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Latin Perinat.* (2015) 18:26
 32. Pacora P, Nuñez R., Huanco D., Ticona M., Moreira M., Gonzalez V.: Medicina fetal: medicina del ser humano antes de nacer. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:86
 33. Pérez D, Alfonso JP. HTA en grupos especiales. En: Alfonso JP, editor. *Hipertensión arterial en la atención primaria de salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010: 252-3.
 34. Rapacz-Leonard A, Moffett A, et al. Mediators of Inflammation. *J Clin Invest*; (2014) 17:87
 35. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos Bolívar J, et al. Endostatina sérica y velocimetría doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., *Bienestar Fetal; Libro Homenaje al Prof. Dr. Roberto Caldeyro Barcia*. EDUQUIL. Guayaquil. (2014) pag. 507-512
 36. Rodríguez E. El consentimiento informado en el uso de muestras biológicas humanas y de registros médicos. En: Lolas F, Quezada A, (eds.) *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS 2003: 45-55.
 37. Rodríguez SR, Ribera CG, García MPA. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología* 2008; cap 8:68-77.
-

-
38. Sáez Cantero VC, Pérez Hernández MT, Agüero Alfonso G, González García H, Alfonso Dávila A. Resultados perinatales relacionados con los trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev Cub. Obstet Ginecol* 2012; 38(1).
 39. Sáez Cantero VC, Pérez Hernández MT. Perfil epidemiológico y perinatal de pacientes con preeclampsia. *Rev. Cub. Obstet Ginecol* (2014) 40:155-164.
 40. Salamanca A. Fernandez P: Medicina Lamarckiana. Epigenetica y origen intrauterino de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 663-672
 41. Salazar Torres L., Avila D. Inmunología perinatal. *Rev Latin Perinat* (2014) 17:288
 42. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D. Comparación del nivel de marcadores inmunológicos entre recién nacidos bajo peso de madres hipertensas y no hipertensas. *Revista Latinoamericana de Patología clínica y medicina de Laboratorio* (2014) 61: 214-219.
 43. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Díaz Ruiz A. El bajo peso al nacer como consecuencia de la hipertensión inducida por el embarazo. Factores de riesgo. *Rev Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* (2014) 33:90.
 44. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Rodríguez Pérez de Alejo L. Inmunidad humoral y complemento en recién nacidos sanos y bajo peso. *Rev Latin Perinat* (2014) 17:36
 45. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. *Rev. Latin. Perinat* (2015) 18:36.
 46. Salazar Torres L, Heredia Ruiz D, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Castillo León M. Factores de riesgo para la preeclampsia y el bajo peso al nacer. Parámetros inmunológicos en recién nacidos bajo peso de madres hipertensas y no hipertensas. *Rev. Latin. Perinat.* (2016) 19:10.
 47. Salazar Torres L, Bequer Mendoza L y Gómez Hernández T. En: Parámetros inmunológicos en recién nacidos, Editora Académica Española, 2016.
 48. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Ávila Gamboa D. Aspectos éticos de las investigaciones de parámetros inmunológicos en sangre del cordón umbilical. *Rev. Latin. Perinat* (2017) 20:11-25.
 49. Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T. Niveles de Inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sanos. *Rev. Latin. Perinat.* (2017) 20: 26-31.
 50. Silvera Arenas LA, Menezes D, Arana Pino A, Lenzi H, Barrios de Surbarán C. Enfermedad hipertensiva específica del embarazo (preeclampsia): Estudio de la matriz extracelular (colágeno I y III, fibronectina). *Rev. Cient. Salud Uninorte* (2012) 15: 14.
 51. Soria R, Reyna J, Lara J, Cébulo A, Ortíz FJ. Evaluación de los valores de inmunoglobulinas y de complemento en una población de recién nacidos mexicanos. *Rev Enferm. Infecc. Pediatría.* (2005)17: 8-12
 52. Vargas HVM, Acosta AG, Moreno EMA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol* (2012) 77:471-6.
-



CAPÍTULO II
PROGRAMACIÓN FETAL E
INMUNOLOGÍA PERINATAL

ORIGEN FETAL DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

Dr. Dalton Avila¹

Dr. Fernando Avila Stagg²

Dr. Samuel Karchmer³

Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal

1 Médico. Gineco Obstetra y Perinatólogo. Profesor de Investigación Científica. Univ. Guayaquil

2 Médico.Especialista en Investigación y en Publicación Científica..Universidad Católica de Guayaquil.

3 Médico. Gineco Obstetra.y Perinatólogo. Profesor y Director Posgrado Gineco Obstetricia. Universidad Nacional Autónoma México.

INTRODUCCIÓN

La adaptación genética es la capacidad de los organismos en su etapa de organización e inmadurez para ajustar las características de su desarrollo a las necesidades impuestas por el medio, generando cambios que tienen efecto duradero y que pueden manifestarse en etapas posteriores de la vida, a través de mecanismos de ajuste como la acomodación y la plasticidad. La acomodación es una modificación reversible en la composición de los tejidos y en su metabolismo, mientras que la plasticidad, se relaciona íntimamente con el fenómeno de la programación metabólica precoz y es una adaptación funcional o estructural permanente, que se genera cuando un estímulo o agresión actúa en un periodo sensible de la vida, produciendo un cambio en la estructura o la función de un organismo. Los cambios que se producen en el crecimiento y en el metabolismo de nutrientes durante la vida fetal representan una plasticidad adaptativa, de modo que el feto recibe según el ambiente en que se desenvuelve, una información que lo prepara para la vida postnatal mediante el desarrollo de una verdadera adaptación. Si por el contrario a esa información de escasez, se lo ubica luego del nacimiento en un ambiente de abundancia, se generan las condiciones para la aparición de trastornos crónicos como, obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, síndrome metabólico, poliquistosis ovárica, etc.(8,19)

La reducción del aporte proteico en ratas preñadas genera la predisposición para que sus crías nazcan con tendencia a desencadenar enfermedad hipertensiva, que usualmente logran compensarla hasta que su soporte metabólico pierde esta capacidad de protección, comienzan a elevar sus niveles de tensión vascular y desarrollan la hipertensión arterial. El déficit de nutrientes genera también en el riñón fetal una disminución del número de nefronas, carencia que es permanente durante el resto de la vida ya que la nefrogénesis termina antes del nacimiento. (13,17)

El crecimiento y el desarrollo intrauterino estarían determinados además por un factor adicional, la capacidad del feto para utilizar los nutrientes que en ocasiones depende de la función trofoblástica, ya que la insuficiencia placentaria ocasionada por el inadecuado desarrollo de su lecho vascular produce lentitud e infartos en el tejido de este órgano, reduciendo la masa de las zonas funcionantes y causando disminución en el crecimiento fetal, por carencia en el aporte de oxígeno y nutrientes. Estos neonatos generan un desarrollo compensador, definido como una aceleración del ritmo de crecimiento que continúa hasta alcanzar patrones normales, lo que es

propio de muchos niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional y que en el desarrollo de la primera infancia incrementan su peso con un mayor índice de masa corporal, resistencia a la insulina y cifras más altas de tensión arterial en especial durante la adolescencia, cuando son comparados con aquellos de su misma edad que no presentaron bajo peso al nacimiento. El desarrollo recuperador puede influir a largo plazo en la regulación metabólica al favorecer la aparición de obesidad durante la vida adulta. Los niños sometidos a desnutrición intrauterina pueden presentar un rápido crecimiento recuperador postnatal como un mecanismo compensador de la inhibición previa durante su crecimiento fetal. (1,4,7)

La plasticidad durante el desarrollo implica, por tanto, que un mismo genotipo pueda expresarse mediante distintos fenotipos, según predominen diferentes condiciones ambientales. De este modo, se proporciona a las especies un mecanismo más rápido de adaptación en respuesta al cambio ambiental, que si únicamente se apoyaran en los procesos genéticos clásicos. Por esta razón, está suficientemente claro que aunque el potencial de crecimiento intrauterino está determinado por el genoma, su factor condicionante es el ambiente hormonal y nutritivo en el que se encuentra inmerso el feto. En consecuencia, un ambiente desfavorable provocará secuelas a corto y largo plazo que podrán ser distintas para cada órgano y sistema en relación a la edad gestacional en que acontecen. (5,14,28)

El medioambiente en el que se encuentran el feto y la madre, altera en forma irrevocable el resto de la vida del nuevo individuo y algunas de esas limitaciones adquiridas se transmiten a los hijos y con frecuencia también a los hijos de ellos, concepto que en los últimos diez años resulta ser el soporte básico de la epigenética, que es la rama de la biología que estudia los cambios heredables en la función génica que se producen sin variación en la secuencia del ADN y que aplicados a la salud materna, fetal, neonatal e infantil, registran resultados que demuestran que el desarrollo gestacional tiene efectos insospechados en el largo plazo, porque es en esa etapa en la que el organismo humano se programa para la vida adulta y sus mecanismos generadores se desencadenan con la reducción del número de células en áreas claves durante el periodo embrional y fetal. (10,12,15).

Varios estudios epidemiológicos y algunos experimentales, sugieren que los efectos de la programación fetal no se limitan exclusivamente a la primera generación y que esos mecanismos epigenéticos, son los responsables de la herencia transgeneracional no genómica, que son relativamente estables y hereditarias y coinciden en señalar que estos cambios se relacionan a las características de la nutrición desde la época preconcepcional y durante el embarazo, dando posteriormente origen a enfermedades crónicas del adulto. Pero en los casos en que el fenotipo de esterilidad está marcado, este factor se transfiere a través de la línea germinal a las siguientes generaciones, dando lugar a cambios heredables provenientes de la expresión génica sin modificaciones de la secuencia de ADN. (11,16,20,26)

Es evidente que ninguno de los cambios moleculares altera el código genético, pero cuando se añaden estos grupos químicos al ADN o a sus proteínas asociadas, modifican la expresión de los genes. A su vez, estos cambios alteran la función celular o de un conjunto de células y esos pa-

trones de modificación inciden durante un período crítico del desarrollo que puede permanecer durante el resto de la vida, dando origen a consecuencias que tienen un enorme impacto en la salud humana. (9,18)

EPIGENÉTICA E INMUNOLOGÍA PERINATAL

La epigenética proporciona la explicación a estas evidencias, porque si bien se genera con las sutiles variaciones estructurales que tienen lugar en los genes alterando su expresión, no se produce un cambio en la secuencia de los nucleótidos. En definitiva, no se trata de otra cosa que modificaciones que se transmiten a generaciones subsiguientes, cambios heredables en la función génica que son responsables de algunos tipos de enfermedades, algunas de ellas que no conocíamos su origen, por lo que la aplicación de estas nociones a la prevención y eventual tratamiento podrían tener enormes implicaciones en salud pública. (25,34,37,40)

Los nutrientes que recibe el embrión son dependientes de sustancias ingeridas por la madre desde la época preconcepcional, que se comportan como donantes de grupos metilo y cofactores, tales como la metionina, la colina, el ácido fólico y la vitamina B12, que son fuentes básicas de unidades que ceden un átomo de carbono a compuestos orgánicos que participan en las reacciones de metilación y son elementos críticos en su metabolismo y por lo tanto, su utilidad como suplemento dietético debe empezar en la época preconcepcional, ya que su administración recién en el primer trimestre del embarazo podría no ser suficiente, debido a que varias estructuras orgánicas se producen entre las semanas 3 y 7 de gestación, como ocurre con el cierre del tubo neural. (27,32,38)

La hipermetilación interviene en distintas áreas génicas, lo cual está relacionado directamente al proceso de transformación de las proteínas de la histona, especialmente a través de la acetilación de la lisina. El criterio de que la metilación del ADN debilita al gen mientras que la acetilación de la histona lo estimula, se ha identificado por la generación de cientos de modificaciones epigenéticas diferentes a partir de las proteínas de la histona. Estas alteraciones perturban la expresión génica pero no siempre en el mismo sentido ni con la misma intensidad y son más plásticas que las inducidas por la metilación y pueden surgir como respuesta a pequeños estímulos que varían enormemente. (33,36)

En el genoma humano se acumulan mutaciones que permanecen en los transposones, que son elementos incapaces de efectuar cambios genéticos ya que permanecen inactivos por una metilación epigenética; sin embargo, cuando escapan a su silencio convencional interfieren por diversas vías con la expresión de genes vecinos, dejando en evidencia que su transcripción puede ser regulada a través de la metilación. (35,39).

Barker y cols. (2,3) demostraron que las alteraciones nutricionales durante el embarazo favorecen la incidencia en el peso bajo o alto al nacer, promoviendo grupos de elevado riesgo para desarrollar componentes del síndrome metabólico (SM) y resistencia a la insulina (RI), los que a su vez tienen clara tendencia para generar enfermedades cardiovasculares y diabetes (4) que suelen aparecer durante la niñez, la adolescencia y aún en épocas más tardías de la vida. (24,29). Varios

autores, como Mardones (21-23), Cardona (6) y Salamanca (31), señalan la relación epigenética con una mayor incidencia de patologías inmunológicas, lo que abre un campo muy importante de investigación para muchas enfermedades cuyo origen esta todavía incierto. Al respecto, se ha presentado evidencia epidemiológica y experimental que vincula la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y algunas enfermedades crónicas de origen inmunológico, con el crecimiento y estado nutricional intrauterino. A esta adaptación que se la denomina programación y se produce durante el desarrollo fetal de los niños que enfrentan en su etapa gestacional procesos hemodinámicos de restricción, se adjuntan las consecuencias metabólicas de origen, que luego trascienden durante la infancia y la niñez temprana determinando predisposición a patologías vasculares, endocrinas o metabólicas que inducen sobrepeso y obesidad y se hallan ligadas a los patrones de crecimiento desde el embarazo hasta la niñez. (30,35,39).

Varios reportes han mostrado consistentemente una asociación inversa entre el peso al nacer y la obesidad en niños, adolescentes y adultos. El período postnatal es un tiempo de plasticidad metabólica en que los factores nutricionales pueden tener gran influencia a largo plazo, poniendo al niño en una trayectoria particular de desarrollo, por esta razón, los neonatos de bajo peso al nacer pueden ser especialmente susceptibles a una rápida ganancia de peso y tienden a registrar concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, apoproteína B, fibrinógeno y factor VII más elevados. Estudios ecográficos efectuados para medir el grosor y establecer características de la aorta del feto, así como reportes necrópsicos de neonatos, afirman que tanto el hipocrecimiento intrauterino, la macrosomía asociada a diabetes materna, la exposición intrauterina a la hipercolesterolemia generan cambios vasculares sugestivos de primeras manifestaciones de la aterosclerosis, ya que, tanto la desnutrición fetal produce cambios endoteliales graves que afectan a su función, como la exposición a largo plazo de una dieta rica en grasas genera el mismo proceso en la edad postnatal. (7,9,13)

En varios países (16,29,35,39) se ha detectado que la obesidad está aumentando en la niñez y la adolescencia y de acuerdo a Mardones (22) en una serie de 153.000 niños chilenos de 6 a 8 años de edad que cursan educación pública y particular, el 70% presentaron obesidad (peso/talla sobre 2 D.S. según NCHS/OMS). Al comparar los registros de esta población entre el 2008 y el 2013, el 20,8% de estos niños tuvieron un claro incremento ponderal, pero lo mas sorprendente es que el 65% registraban restricción del crecimiento en su etapa gestacional (24,30). Sin embargo, no es el único factor en las causas perinatales que pueden intervenir en la epidemia de obesidad, porque influye también la edad gestacional al momento del nacimiento, porque se observa que los niños nacidos de término, 38 a 42 semanas, tuvieron un riesgo reducido de obesidad al compararlos con los nacidos pretérmino ≤ 37 semanas. También el retraso de talla (talla/edad bajo 2 D.S. según NCHS/OMS) esta vinculado al antecedente de restricción del crecimiento intraúterino, aumentando su prevalencia cuando la obesidad o simplemente el incremento de peso se puso en evidencia antes de los tres años de edad y mas aún si se acompaña de mayor resistencia insulínica (7,16,39).

La epigenética es además, una manera lógica de explicar los cambios fenotípicos en los gemelos monocigóticos. Individuos genéticamente idénticos se muestran distintos ya al nacimiento y

esas diferencias se hacen más pronunciadas con la edad y la exposición a diferentes ambientes. En el reporte de Lewis (7) se registra un importante análisis proveniente de gemelos que mostraron evidente asociación del crecimiento fetal restringido con la hipertensión arterial del adulto, lo que ocurre en forma independiente de factores de actividad genética (11,15).

La asociación entre peso al nacer, riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II en adultos, se reporta en el 40% en la categoría de peso más bajo al nacimiento (< 2.475 g), para luego descender gradualmente hasta la categoría de 3.825 - 4.275 g donde se ubica en el 12%. Sin embargo, en sujetos con alto peso al nacer esta prevalencia vuelve a subir, aunque discretamente. La misma asociación se revela para los nuevos casos que en número de 50.000 se registran cada año con enfermedades cardiovasculares en el Reino Unido, en los que la prevalencia de mortalidad infantil es 5 veces más alta. (1). Otro grupo de riesgo son los neonatos con peso al nacer \geq 4000 g, cuya proporción actual es cercana a 9%, que representan solo en Chile a 25.000 nacimientos anuales, lo que corresponde a un incremento del 9% en los últimos 15 años. (9,14) Las conclusiones recientes sobre cinco estudios (5,21,29,35,40) realizados en zonas del mundo donde la desnutrición materno-infantil es prevalente (Guatemala; India; Indonesia; Brasil; Sudáfrica), fueron que la malnutrición materna en la época preconcepcional y durante el embarazo causa un daño irreversible sobre la talla del adulto, el rendimiento escolar, el ingreso económico y el crecimiento corporal en la generación siguiente.(8). Los datos de países desarrollados muestran que escolares con antecedente de bajo peso al nacimiento (BPN) tienen una función cognitiva más baja, lo cual correlaciona con menos años de estudio, menor productividad y menor nivel de ingresos (9,27,35). Esta asociación se ha observado en todo el rango ponderal al nacimiento, pero es más marcada en los niños pretérmino o con muy bajo peso por restricción del crecimiento, aunque esta influencia puede ser modificada en la vida postnatal por factores socioeconómicos.

Todas las evidencias apuntan a que si la madre se expuso a la malnutrición sólo en los últimos meses del embarazo, el recién nacido fue de bajo peso; pero cuando el proceso empezó desde los tres primeros meses de gestación aunque los niños tuvieron peso normal, registraron tasas altas de obesidad, al contrario de aquellos que nacieron pequeños y que en el resto de sus vidas permanecieron con bajas tasas de obesidad. También se ha podido demostrar que la desnutrición en el inicio de la gestación se asoció a cambios en el perfil lipídico, aumento de la adiposidad abdominal y riesgo aumentado de enfermedad coronaria; mientras que, la desnutrición en cualquier momento del embarazo se asocia a la alteración en la homeostasis de la glucosa. Otra característica registrada es que los sujetos expuestos al hambre al inicio de la gestación desarrollaron una apetencia mayor por las grasas, generando un perfil lipídico más aterogénico. De modo que los eventos que tienen lugar en los primeros tres meses de desarrollo pueden afectar al individuo durante el resto de su vida, lo cual es completamente concordante con el modelo de programación fetal y su base epigenética, afirmando que en períodos precoces del embarazo, cuando diferentes tipos celulares se están desarrollando, las proteínas epigenéticas son vitales para establecer los patrones de expresión. (7,13,14).

Una alteración metabólica mayor por una disminución dramática de la disponibilidad de ali-

mentos, distorsiona significativamente los procesos epigenéticos que tienen lugar en las células fetales, que cambian metabólicamente en un intento de conservar el crecimiento en función del aporte menor de nutrientes. Las células pueden modificar su expresión génica para compensar la pobre nutrición y los patrones de expresión pueden fijarse para el futuro debido a las modificaciones epigenéticas de los genes. Por eso, no sorprende que precisamente los hijos de madres malnutridas al principio del embarazo sean los obesos, ya que sus células fueron programadas para un aporte limitado de alimentos y esta orden persistió con el perfil epigenómico de los genes metabólicos clave, aunque la condición ambiental desapareció. (3,11,15)

Las condiciones que conducen a la restricción del crecimiento intrauterino tienen consecuencias a largo plazo sobre la salud del adulto. La evidencia experimental y epidemiológica es abrumadora en el sentido de que los supervivientes a la adversidad intrauterina muestran un irreversible fenotipo ahorrador. Esta programación intrauterina constituye una ventaja evolutiva si las condiciones adversas experimentadas intraútero se mantienen en la vida postnatal, ocasionando también la afectación de las generaciones subsiguientes en un esquema de epigenotipo ahorrador.

PROGRAMACIÓN FETAL

Existen diversos factores intrauterinos implicados en el desarrollo del individuo durante la vida fetal y neonatal que dan lugar al concepto de “programación fetal” y expresión de enfermedades en la etapa adulta. La nutrición materna y la restricción del crecimiento intrauterino son factores de riesgo para padecer diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cardiopatía coronaria e hipertensión. También, los mecanismos epigenéticos que interactúan con la expresión de genes durante el desarrollo intrauterino, son capaces de establecer los puntos de referencia de los procesos fisiológicos que regularán las funciones orgánicas en el adulto.

El mayor descubrimiento en los últimos 15 años dentro la teratología, fue conocer las deficiencias en la alimentación materna que originaban mayor riesgo de malformaciones en el feto, como la carencia de ácido fólico y los defectos del tubo neural, como la anencefalia y la espina bifida; además, que el consumo de esta vitamina antes y durante el embarazo prevenía hasta 85% de los defectos. Ese descubrimiento demostró la importancia de la nutrición en esta etapa, para que ocurriera un desarrollo embrionario-fetal normal.

En las últimas décadas diversas áreas de investigación han sugerido que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Actualmente se conocen nuevos factores que interactúan con la expresión de genes in útero y establecen patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. Algunos no sólo influyen en el sujeto sino también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras. Se piensa que los estímulos o agresiones en las etapas tempranas de la vida originan consecuencias permanentes, lo cual en el campo de la biología del desarrollo se denomina programación. El estímulo puede originarse por medios endógenos (señalización hormonal) o exógenos (medio ambiente).

La primera prueba de la programación se obtuvo hace más de 100 años, cuando se confirmó el periodo crítico de impronta en las aves. (1,7,17)

Un factor importante de programación ambiental es la nutrición. Durante la vida fetal e infancia temprana la nutrición puede inducir efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos, como la hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad. La inducción de diferentes fenotipos, mediante las variaciones ambientales en etapas tempranas de la vida, incluida la nutrición, se asocia con diversos grados de enfermedad metabólica. La inducción de cambios persistentes en la función y estructura de los tejidos, por diferencias ambientales en la vida temprana, produce alteraciones permanentes en la regulación de la transcripción de genes.

Diversos estudios epidemiológicos en modelos humanos y animales indican que durante los periodos críticos del desarrollo pre y posnatal, distintos estímulos ambientales influyen en las vías del desarrollo, los cuales inducen cambios permanentes en el metabolismo y la susceptibilidad para sufrir enfermedades crónicas.

La hipótesis de Barker (2) señala que ciertas estructuras y funciones de los órganos realizan una programación durante la vida embrionaria y fetal que determina los puntos de referencia que regularán las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta. El efecto de la programación a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades en la vida adulta.

Barker (2) demostró que las alteraciones nutricionales durante el embarazo favorecen la incidencia en el peso bajo o alto al nacer, promoviendo grupos de elevado riesgo para desarrollar componentes del Síndrome Metabólico (SM) y resistencia a la insulina (RI), los que a su vez tienen clara tendencia para generar enfermedades cardiovasculares y diabetes que suelen aparecer durante la niñez, la adolescencia y aún en épocas más tardías de la vida.

NUTRICIÓN MATERNA Y RIESGO DE ENFERMEDADES DEL ADULTO

La alteración en la disponibilidad de nutrientes durante el embarazo resulta en adaptación en el desarrollo fetal, lo cual se realiza mediante ajustes hormonales por el embrión y el feto para restablecer los puntos de referencia, de manera que el recién nacido esté mejor preparado para un ambiente adverso, como la desnutrición. Sin embargo, el adecuado aporte nutricional durante la etapa posnatal, que permita la aceleración del crecimiento, puede originar alteraciones metabólicas que lo hagan susceptible a funciones fisiológicas aberrantes y enfermedades en la etapa adulta.

La adaptación epigenética es la capacidad de los organismos en su etapa de organización e inmadurez para ajustar las características de su desarrollo a las necesidades impuestas por el medio, generando cambios que tienen efecto duradero y que pueden manifestarse en etapas posteriores de la vida, a través de mecanismos de ajuste como la acomodación y la plasticidad.

La acomodación es una modificación reversible en la composición de los tejidos y en su metabolismo, mientras que la plasticidad, se relaciona íntimamente con el fenómeno de la programación metabólica precoz y es una adaptación funcional o estructural permanente, que se genera cuando un estímulo o agresión actúa en un periodo sensible de la vida, produciendo un giro en la actividad de expresión de un organismo.

Los cambios que se producen en el crecimiento y en el metabolismo de nutrientes durante la vida fetal representan una plasticidad adaptativa, de modo que el feto recibe según el ambiente en que se desenvuelve, una información que lo prepara para la vida posnatal mediante el desarrollo de una verdadera adaptación. Si por el contrario a esa información de escasez, se lo ubica luego del nacimiento en un ambiente de abundancia, se generan las condiciones para la aparición de trastornos crónicos como, obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, síndrome metabólico, ovario poliquístico, etc.

La plasticidad durante el desarrollo implica, por tanto, que un mismo genotipo pueda expresarse mediante distintos fenotipos, según predominen diferentes condiciones ambientales. De este modo, se proporciona a las especies un mecanismo más rápido de adaptación en respuesta al cambio ambiental, que si únicamente se apoyaran en los procesos genéticos clásicos.

Por esta razón, está suficientemente claro que aunque el potencial de crecimiento intrauterino está determinado por el genoma, su factor condicionante es el ambiente hormonal y nutritivo en el que se encuentra inmerso el feto. En consecuencia, un ambiente desfavorable provocará secuelas a corto y largo plazo que podrán ser distintas para cada órgano y sistema en relación a la edad gestacional en que acontecen.

Varios autores, como Avila (1), Mardones (22), Cardona (6), Mayen (25) y Salamanca (31), señalan la relación epigenética con una mayor incidencia de patologías inmunológicas, lo que abre un campo muy importante de investigación para muchas enfermedades cuyo origen está todavía incierto.

Al respecto, se ha presentado evidencia epidemiológica y experimental que vincula la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y algunas enfermedades crónicas de origen inmunológico, con el crecimiento y estado nutricional intrauterino.

A esta adaptación que se la denomina programación y se produce durante el desarrollo fetal de los niños, que enfrentan en su etapa gestacional procesos hemodinámicos de restricción, se adjuntan las consecuencias metabólicas de origen, que luego trascienden durante la infancia y la niñez temprana determinando predisposición a patologías vasculares, endocrinas o metabólicas que inducen sobrepeso y obesidad y se hallan ligadas a los patrones de crecimiento desde el embarazo hasta la niñez.

El crecimiento y el desarrollo intrauterino están determinados además por la capacidad del feto para utilizar los nutrientes, que en ocasiones depende de la función trofoblástica, ya que la

insuficiencia placentaria ocasionada por el inadecuado desarrollo de su lecho vascular produce lentitud e infartos en el tejido de este órgano, reduciendo la masa de las zonas funcionantes y causando disminución en el crecimiento fetal, por carencia en el aporte de oxígeno y nutrientes. Estos neonatos generan un desarrollo compensador, definido como una aceleración del ritmo de crecimiento que continúa hasta alcanzar patrones normales, lo que es propio de muchos niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional y que en el desarrollo de la primera infancia incrementan su peso con un mayor índice de masa corporal, resistencia a la insulina y cifras más altas de tensión arterial en especial durante la adolescencia, cuando son comparados con aquellos de su misma edad que no presentaron bajo peso al nacimiento.

El desarrollo recuperador puede influir a largo plazo en la regulación metabólica al favorecer la aparición de obesidad durante la vida adulta. Los niños sometidos a desnutrición intrauterina pueden presentar un rápido crecimiento recuperador posnatal como un mecanismo compensador de la inhibición previa durante su crecimiento fetal.

Información adicional: el conjunto de la investigación básica, clínica y epidemiológica aplicada al conocimiento de los efectos del crecimiento temprano ha dado origen a la Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD, (Sociedad Mundial para el Estudio del Origen Temprano de la Salud y la Enfermedad), cuyos objetivos son promover la investigación científica del desarrollo humano temprano, su relación con las enfermedades crónicas en la edad adulta y la aplicación de estrategias de salud pública para su prevención. El primer congreso del área iberoamericana se celebró en Ponta Grossa, Brasil, en noviembre del 2014.

BIBLIOGRAFIA

1. Avila D., Mardones F, Cardona A., Rodriguez M., Karchmer S.: Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:166
 2. Barker D, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298 (6673), 564-567.
 3. Barker DJ, Hales CN, Fall CH et al: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* (1993) 36: 62-67
 4. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4.
 5. Bove I, Mardones F, Klaps L, Domínguez A. Asociaciones entre el crecimiento prenatal y la antropometría materna en el Uruguay. *Nutr Hosp* 2014; 30 (3): 643-649.
 6. Cardona A. , Romero S., Esquivel J.: Programacion fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal.. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 192-200.
 7. Dabelea D., Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:1085-1081.
 8. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Brit Med J* 2001. 322: 949-53.
-

-
9. Fraga MF, Ballester E, Paz MF et al: Epigenetic differences arise during lifetime of monozygotic twins. *Proc Nat Acad Sci USA* (2005) 102;10604-10609.
 10. Franco MC, Felice B, Nascimento G et al: Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. *Life Science* (2009) 85; 327-333.
 11. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y: Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2008) 22: 1-16.
 12. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small- an adaptive perspective. *Horm Res* 2006. 65 (suppl 3): 5-14.
 13. Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(4):199-205.
 14. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303(6809), 1019-1022.
 15. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
 16. Handel AE, Ramagopalan SV: Public health implications of epigenetics. *Genetics* 2009. 182(4): 1397-1398.
 17. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;115 Suppl 1:S3-5.
 18. Levy-Marchal C, Jaquet D, Czermichow P. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatol.* 2004;9:67-74
 19. Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. *Placenta.* 2012;33 Suppl:S28-32.
 20. López-Jaramillo P, Silva SY, Rodríguez-Salamanca N, Durán A, Mosquera W, Castillo V. Are nutrition-induced epigenetic changes the link between socioeconomic pathology and cardiovascular diseases? *Am J Ther* 2008. 15: 362-372.
 21. Mardones F, Villarroel L, Karzulovic L, Barja S, Arnaiz P, Taibo M, Mardones-Restat F. Association of perinatal factors and obesity in 6-8 years old Chilean children. *Int J Epidemiol* 2008;37:902-10.
 22. Mardones F. Origen temprano de las enfermedades crónicas: Implicancias en Pediatría. Capítulo 9. Parte I: Pediatría integral y familia en la comunidad. *Meneghello Pediatría*, 6ª Edición. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A, eds. Buenos Aires: Editorial Panamericana, ISBN (2013) 45-51.
 23. Mardones F, Arnaiz P, Pacheco P, Dominguez A, Villarroel L, Eriksson JG, Barja S, Farías M, Castillo O. Associations of prenatal growth with metabolic syndrome, insulin resistance and nutritional status in Chilean children. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:472017. doi: 10.1155/2014/472017. Epub 2014 Jun 15.
 24. Martino D, Prescott S: Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease: *Chest* (2011) 139:3
 25. Mayen D. Programacion fetal. En: Avila D., Fescina R., Romero R. *Obstetricia y Perinatología. Libro homenaje al Prof Dr Samuel Karchmer.* Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2013) 418-421
 26. McMillen IC, Robinson JS: Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming. *Physiol Rev* (2005) 85: 571-633.
-

-
27. Neel JV: Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* (1962)14:353-362.
 28. Newnham JP, Pennell CE, Lye SJ et al: Early origins of obesity. *Obstet Gynecol Clin N Am* (2009) 36:227-244.
 29. Poulsen P, Esteller M, Vaag A et al: The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Ped Res* (2007) 61:38R-42R.
 30. Prentice A. Impact of early nutrition on later chronic disease outcomes epidemiological studies. In: *The influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life* (ed. Prentice A). Stationery Office Limited: London, 2011; pp. 57-79.
 31. Salamanca A. Fernandez P: *Medicina Lamarckiana. Epigenetica y origen intrauterino de las enfermedades del adulto*. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. *Bienestar fetal.. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia*. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 663-672.
 32. Shirodkar AV, Marsden PA. Epigenetics in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011; 26(3):209-215.
 33. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*, 2008; 121:570-574.
 34. Stoger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 2008. 30: 156-166.
 35. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol* 2007. 92: 287-298.
 36. Villarroel L, Karzulovic L, Manzi J, Eriksson JG, Mardones F. Association of perinatal factors and school performance in primary school Chilean children. *J Devel Orig Health Dis*. 2013; 4(3), 232–238.
 37. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J of Vascular Surgery* 2011; 54: 819-831.
 38. Westermeier F, Salomon C, Gonzalez M, Puebla C, Guzman-Gutierrez E, et al. Insulin restores gestational diabetes mellitus-reduced adenosine transport involving differential expression of insulin receptor isoforms in human umbilical vein endothelium. *Placenta* 2010;31:770-780.
 39. Yajnik CS, Deshpande SS, Jakson AA, Refsum S, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyahi KJ, Joglkar GV, et al. Vitamin B12 and folate concentration during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the pune maternal nutrition study. *Diabetologia* 2008;58:29-38.
 40. Xita N: Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* (2010) 1205: 148-55.
-

MEDICINA LAMARCKIANA: EPIGENÉTICA Y ORIGEN INTRAUTERINO DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

Dr. Alberto Salamanca Ballesteros¹

Dra. Pura Fernández Salmerón²

1. Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Granada, Hospital Universitario Virgen de las Nieves

2. Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada. España

INTRODUCCIÓN

El período de vida intrauterina nos marca de una manera decisiva, de tal forma que no seremos otra cosa que aquella para la que se nos programa en el seno materno. Y no todo es la genética. El medioambiente en el que se encuentran inmersos el feto y la madre altera el resto de la vida de forma irrevocable. A veces, también, transmitimos algunas de esas limitaciones adquiridas a nuestros hijos, y a los hijos de nuestros hijos. Este concepto, una característica adquirida que resulta heredable, hasta no hace demasiado tiempo resultaría herético en el neo-darwinismo. La revista Science publicaba en 2005 un artículo que demostraba cómo la exposición de ratas gestantes a ciertos disruptores endocrinos (compuestos antiandrogénicos y estrogénicos) disminuía la capacidad espermatogénica en los nacidos machos, lo que incrementaba la incidencia de infertilidad. Un factor ambiental que actuaba dentro del útero marcaba la vida postnatal de aquellos fetos de forma significativa. Pero el estudio iba más allá. Aquel fenotipo estéril se transfería, a través de la línea germinal masculina, a las siguientes generaciones. Es decir, cambios heredables en el fenotipo sin modificaciones de la secuencia de ADN.

La epigenética proporciona la explicación a este hecho, ya que hace referencia a los sutiles cambios estructurales que tienen lugar en los genes alterando su expresión pero no la secuencia de nucleótidos. En definitiva, no se trata de otra cosa que alteraciones del ambiente que condicionan modificaciones que se transmiten a generaciones subsiguientes: la herencia de caracteres adquiridos que defendía Lamarck y que Darwin admitía. Tales efectos se han documentado para los carcinógenos que actúan alterando el epigenoma, de modo que, cambios epigenéticos heredables en la expresión génica son responsables de algunos tipos de cáncer. Los contaminantes industriales, los disruptores endocrinos, modificarían las señales epigenéticas en la población expuesta y en sucesivas generaciones aunque no estuvieran ya sujetas a tales contaminantes.

La aplicación de estas nociones a la prevención y eventual tratamiento de ciertas enfermedades podría denominarse «Medicina neo-Lamarckiana», la cual podría tener unas enormes implicaciones en Salud Pública y Política Medioambiental. Reconocer esto se nos antoja esencial en Medicina Perinatal, que siempre ha puesto un gran énfasis en discernir qué enfermedades son causadas por el ambiente y cuáles son genéticas. La epigenética termina de algún modo con esa falsa dicotomía, de modo que el ambiente puede condicionar cambios que pueden heredarse en el epigenoma.

EPIGENÉTICA

La epigenética explica el origen fetal de ciertas enfermedades del adulto y es responsable de la herencia transgeneracional de caracteres adquiridos, como afirmaba Jean Baptiste Lamarck (Philosophie Zoologique) al inicio del siglo XIX. Se trata de un mecanismo a través del cual se ajusta la expresión génica en respuesta a cambios en el medio ambiente, como la disponibilidad o no, de nutrientes o la exposición a virus o a contaminantes ambientales. Actúa como un interruptor on-off. Básicamente, pequeños grupos químicos se añaden a regiones específicas del ADN haciendo que un determinado gen deje de expresarse y, al intervenir en períodos críticos del desarrollo, el patrón que ha condicionado puede permanecer para el resto de la vida y, por tanto, su potencial impacto en la salud humana es enorme.

Existen varios tipos de herencia epigenética: metilación de ADN, modificaciones de la histona (acetilación de la lisina) de la cromatina, o la imprimación genómica. La metilación fue la primera modificación epigenética identificada. Se basa en la unión de un grupo metilo (H3C) a la citosina de las bases nucleótidos. De tal modo que el gen, manteniendo sus mismos pares de bases y en el mismo orden, deja de codificar para producir una determinada proteína. Altos niveles de metilación del ADN se asocian con genes que no se expresan. En las sucesivas generaciones de ratas machos estériles del experimento que hemos mencionado antes, se comprobó de hecho una hipermetilación en distintas regiones génicas del esperma cuando se comparó con el grupo control. Otras modificaciones epigenéticas, más transitorias que la metilación, tienen que ver con la transformación de las proteínas de la histona, especialmente a través de la acetilación de la lisina. Muy elementalmente, al principio se creyó que la metilación del ADN «apaga» al gen mientras que la acetilación de la histona lo «enciende». No obstante, las cosas son más complejas. Se han identificado más de cincuenta modificaciones epigenéticas diferentes de las proteínas de la histona. Y estas alteraciones pueden perturbar la expresión génica pero no siempre en el mismo sentido ni con la misma intensidad. Muchas de las modificaciones de la histona son más plásticas que la metilación y pueden surgir como respuesta a pequeños estímulos. Tales estímulos pueden variar enormemente. Por ejemplo, en algunos tipos celulares la histona puede cambiar en respuesta a las hormonas, como los estrógenos en las células de la mama durante el ciclo menstrual. Si sólo dispusiéramos de un patrón único de expresión génica, seríamos incapaces de responder a cambios en nuestro ambiente.

Ninguno de los cambios moleculares mencionados altera el código genético, pero añadiendo estos grupos químicos al ADN, o a sus proteínas asociadas, modifican la expresión de los genes. A su vez, estas modificaciones alteran la función celular o de un conjunto de células. En ocasiones, si esos patrones de modificaciones químicas inciden durante un período crítico del desarrollo, el patrón puede permanecer durante el resto de la vida. Los cambios epigenéticos pueden tener entonces un enorme impacto en la salud humana. La mayoría de las enfermedades crónicas, con probabilidad, involucran la interacción de múltiples estímulos ambientales con múltiples genes. La epigenética es además, una manera lógica de explicar los cambios fenotípicos en los gemelos monocigóticos.

Individuos genéticamente idénticos se muestran epigenéticamente distintos ya al nacimiento, y esas diferencias epigenéticas se hacen más pronunciadas con la edad y la exposición a diferentes

ambientes.

Los estudios epidemiológicos y algunos experimentales animales, sugieren que los efectos de la programación fetal no se limitan exclusivamente a la primera generación y que esos mecanismos epigenéticos pueden ser los responsables, al menos en parte, de esa herencia transgeneracional no genómica. Por tanto, las modificaciones epigenéticas son relativamente estables y hereditarias.

Las células, y los organismos, pueden adaptar su expresión génica apropiadamente en respuesta a cambios en su ambiente. Los estímulos ambientales como la disponibilidad de nutrientes y nuestra alimentación en general, la exposición a virus, a productos químicos del humo de los cigarrillos, a rayos ultravioleta en la radiación solar, a contaminantes eliminados por los tubos de escape de los automóviles, o a cualquiera de los miles de moléculas y radiaciones a las que nos vemos expuestos a diario, pueden tener impacto en nuestros genes y condicionar un cambio en su expresión. De este modo el ambiente (nurture) interactúa con nuestros genes (nature) para crear la complejidad de cada organismo sobre la tierra y la aparición de la enfermedad. Y este es el legado epigenético a nuestros hijos y nietos.

El ADN basura, los transposones y el ácido fólico.

Cuando se terminó de secuenciar el genoma humano se tuvo el humillante hallazgo de que había hasta un 45% del mismo que correspondía a transposones, una masa genómica excesiva si se comparaba con el escaso 2% de genes que codifican proteínas. Lo que hasta no hace demasiado tiempo se denominaba «ADN basura» está compuesto esencialmente por transposones. Los transposones son elementos «parásitos» dispersos a lo largo del genoma que se catalogan de tales porque su acción es transponer fragmentos de ADN mediante un mecanismo directo de «corta y pega». Un tipo especial son los retrotransposones que ejecutan la transposición a través del ARN intermediario. Los retrotransposones son la clase predominante en el genoma de los mamíferos y representan remanentes de infecciones ancestrales que han quedado fijadas en la línea germinal del ADN. Muchos transposones en el genoma humano han acumulado mutaciones que los hacen incapaces de la transposición. No obstante, lo que nos interesa señalar es que los transposones se encuentran normalmente silenciados por una metilación epigenética y cuando los transposones escapan al «silencio epigenético» pueden interferir con la expresión de genes vecinos por diversas vías, de modo que su transcripción puede ser regulada a través de la metilación (como en los genes improntados).

La mayoría de la 5-metilcitosina en el ADN de los mamíferos reside en los transposones. La disponibilidad de sustancias donantes de grupos metilo y cofactores en la dieta durante períodos ontogénicos críticos puede influenciar los patrones de metilación del ADN. Una malnutrición precoz en este sentido puede contribuir a la aparición de ciertas malformaciones, como los defectos del tubo neural, además de la susceptibilidad para adquirir enfermedades crónicas más tarde en la vida la «programación» fetal. Por eso, la nutrición precoz es altamente dependiente de sustancias ingeridas en la dieta que se comporten como donantes de grupos metilo y cofactores. La metionina y la colina adquiridas en la dieta son fuentes básicas de unidades que ceden

un átomo de carbono a compuestos orgánicos que participan en las reacciones de metilación y el ácido fólico y la vitamina B12 son cofactores críticos en el metabolismo de la metilación, por lo tanto su utilidad como suplemento dietético podría no limitarse al primer trimestre del embarazo.

El crecimiento intrauterino y la «programación» fetal.

El período que transcurre entre la concepción y el nacimiento a la vida extrauterina se caracteriza por un rápido ritmo de crecimiento, de replicación celular y de diferenciación, así como por la maduración de todos los sistemas orgánicos. Este proceso necesita un adecuado aporte energético y es muy sensible a las alteraciones en el medio intrauterino. Aunque los genes responsables de la expresión de los factores de crecimiento tienen influencia en el desarrollo del feto, el crecimiento está más relacionado con el tamaño corporal materno que con su potencial genético, a través de lo que se ha denominado «constricción maternal», de modo que se ha podido comprobar, en casos de donación de óvulos, que los factores que más influyen en el peso al nacimiento son la edad gestacional y el peso de la receptora, pero no el de la donante, su peso al nacimiento o el de sus propios hijos.

El crecimiento fetal insuficiente, la restricción del crecimiento intrauterino, es en realidad un estado de desnutrición, el cual puede suceder bien por una dieta materna pobre o por una insuficiencia placentaria de algún tipo. El crecimiento y el desarrollo del feto estarían determinados además por un factor adicional, la capacidad del feto para utilizar los nutrientes. Es bien conocido que una insuficiencia placentaria causa una disminución en el crecimiento fetal. La falta o el inadecuado desarrollo del lecho vascular producen una merma en la circulación placentaria que, a su vez, origina fenómenos de trombosis e infartos que condicionan una reducción en la masa de tejido placentario funcionante. La consecuencia final es un aporte disminuido de oxígeno y nutrientes al feto y un retraso del crecimiento intrauterino. También existen situaciones en las que, a pesar de la buena nutrición de la madre y de la adecuada función placentaria, se produce un crecimiento intrauterino pobre. Éste es el caso de las cromosomopatías y otras malformaciones fetales, además de las infecciones intrauterinas. Todas las especies, y desde luego también la humana, experimentan una selección de sus propios constituyentes genéticos para que se adapten mejor a las demandas del medio. Es la conocida adaptación genética, que a través de mecanismos de ajuste, facilitan la supervivencia del individuo. Tales mecanismos son básicamente dos: acomodación y plasticidad.

La acomodación es una modificación reversible en la composición de los tejidos y en su metabolismo como, por ejemplo, una producción aumentada de glóbulos rojos en personas que emigran desde el nivel del mar a una población a gran altura. La plasticidad, en cambio, es una adaptación funcional o estructural permanente como, por ejemplo, el desarrollo de un mayor volumen torácico en los nacidos a gran altitud para facilitar un mejor intercambio de gases en un lugar con bajas concentraciones de oxígeno. La plasticidad se relaciona íntimamente con el fenómeno de la programación metabólica precoz.

El término «programación» fue introducido en la literatura científica en la década de los 70, por Günter Dörner de la Universidad von Humboldt de Berlín, y se basa en la capacidad de los or-

rganismos inmaduros de adaptar las características de su desarrollo a las necesidades impuestas por el medio; tal adaptación tiene un efecto duradero que puede manifestarse en etapas posteriores de la vida . Según la definición de Alan Lucas, del Instituto de Salud Infantil de Londres, «cuando un estímulo o agresión, que actuaría en un periodo sensible o crítico, produce un cambio permanente o mantenido en la estructura o la función de un organismo» . Los cambios que se producen en el crecimiento y en el metabolismo de nutrientes durante la vida fetal representan una «plasticidad adaptativa».

De modo que el feto recibe según el ambiente en que se desenvuelve una información que le preparará para la vida postnatal. Si la información recibida intraútero coincide con el ambiente en el que se encuentra habrá una concordancia real, una verdadera adaptación. Si por el contrario se produce una información de escasez y el ambiente lo es de abundancia, se generan las condiciones para la aparición de enfermedades crónicas como la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo II o el síndrome metabólico.

El impacto a largo plazo dependerá del estadio en que se produzca la malnutrición. El organismo es tanto más vulnerable, con respecto al crecimiento y maduración de los diferentes tejidos, cuanto que el agente que actúe lo haga en las fases de máxima replicación celular (síntesis de ADN e hiperplasia celular) o período sensible. En otros momentos predominan los fenómenos de hipertrofia, y los de hiperplasia son menos acusados, se trataría entonces de un período su crítico. Por ejemplo, los riñones maduran en torno a las 34 semanas de gestación, de tal modo que el número de unidades funcionales, las nefronas, que es de 1 a 3 millones, se relaciona con el tamaño corporal en ese momento, y 10 ó 15 días más tarde no hay posibilidades de producir nuevas nefronas. Por lo tanto, cada adulto adquirió sus nefronas a las 34 semanas de gestación: ése es el periodo crítico para el riñón. Las edades gestacionales de los períodos críticos son diferentes en los distintos órganos, incluso prolongándose a la época postnatal. La plasticidad durante el desarrollo implica, por tanto, que un mismo genotipo pueda expresarse mediante distintos fenotipos, según predominen diferentes condiciones ambientales. De este modo se proporciona a las especies un mecanismo más rápido de adaptación en respuesta al cambio ambiental que los procesos genéticos clásicos.

El potencial de crecimiento intrauterino viene determinado por el genoma, no obstante como vemos, el factor condicionante es el ambiente hormonal y nutritivo en el que se encuentra inmerso el feto. En consecuencia, un ambiente desfavorable provocará secuelas a corto y largo plazo que podrán ser distintas para cada órgano y sistema en relación a la edad gestacional en que acontecen.

Una insuficiencia uteroplacentaria ocasionaría modificaciones adaptativas dirigidas a garantizar la supervivencia en un ambiente intrauterino desfavorable. Si estos cambios se programan de un modo permanente, tal y como se realizarían si el feto hubiera de enfrentarse en su vida extrauterina a un ambiente de restricción similar, y más tarde, por el contrario, se encuentra en un contexto como el que la sociedad actual permite, las modificaciones en la estructura y función de determinados órganos y sistemas lo que hacen es condicionar un riesgo aumentado de pa-

decer enfermedad metabólica o cardiovascular. La programación fetal, y sus eventuales efectos diferidos, transgeneracionales, puede ser una de las razones por las que resulta muy dificultoso identificar los agentes ambientales que conducen a diversas enfermedades y estados crónicos humanos.

El condado de Hertfordshire y los estudios epidemiológicos.

Las investigaciones desarrolladas desde los años 70- 80 del pasado siglo por el grupo del epidemiólogo de la Universidad de Southampton David Barker, condujeron al desarrollo de la teoría del «origen fetal de las enfermedades del adulto» —o «programación fetal de las enfermedades crónicas» o «teoría de Barker». En definitiva se trata de admitir que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Los estudios preliminares encontraron que las zonas que mostraban una tasa de mortalidad por enfermedad coronaria mayor, eran las mismas que en las que la mortalidad neonatal y postnatal eran elevadas. Como el bajo peso al nacimiento se asoció estrechamente con una elevada mortalidad perinatal, estas observaciones condujeron a la hipótesis de que los niños con bajo peso al nacimiento que sobrevivían a la infancia podían tener un riesgo elevado de sufrir un evento coronario cuando fueran adultos. Y, en efecto, el grupo de Barker demostró para el condado de Hertfordshire que las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria disminuyen progresivamente con el mayor peso al nacimiento. El exhaustivo registro de la talla y el peso de los nacidos entre 1911 y 1930 en aquel condado inglés, recogidos cuidadosamente por la matrona Ethel Margaret Burnside, permitió sesenta años después una base a la hipótesis. Esta misma asociación se ha comprobado ulteriormente en otras poblaciones distintas, no sólo en Reino Unido sino también en Estados Unidos, Suecia, Finlandia, Australia o India entre otros.

Más tarde, se valoraron algunos otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica como la hipertensión arterial, la diabetes no insulino dependiente, el perfil lipídico y el síndrome endocrino metabólico y la obesidad, y se comprobó que las personas con bajo peso al nacer tenían mayor probabilidad de presentar los factores de riesgo mencionados.

1. Hipertensión arterial.

La revisión sistemática de Law y Shiell que recopilaba estudios acerca de la relación entre peso al nacimiento y presión arterial encontró una asociación importante entre un peso bajo al nacimiento y una tensión arterial elevada en el adulto. Otros múltiples estudios de seguimiento realizados en población adulta han demostrado la misma relación entre el bajo peso al nacimiento y la tensión arterial elevada de modo que confirman el mayor riesgo de hipertensión en la vida adulta.

2. Diabetes tipo 2 y resistencia insulínica.

Uno de los puntos recopilados en la serie de Hertfordshire, puesto de manifiesto asimismo en otras series de datos, es la correlación entre la prevalencia de intolerancia a la glucosa o de diabetes tipo 2 y el índice de masa corporal en hombres. Se demostró una interacción entre el peso al nacer y el índice de masa corporal en la edad adulta, de modo que la peor correspondencia posible tenía lugar en los individuos de bajo peso al nacer, que más tarde mudaban en adultos

obesos; y la mejor relación en niños de peso elevado y que se mantenían delgados en la vida adulta. Estudios de seguimiento en poblaciones de distintas partes del mundo han encontrado una asociación entre bajo peso al nacimiento y metabolismo anómalo de la glucosa en la edad adulta. Una revisión sistemática demuestra que el peso al nacimiento está inversamente relacionado con el riesgo de padecer diabetes tipo 2 en la mayoría de las poblaciones estudiadas.

Igual que con la hipertensión arterial, la asociación con el bajo peso es independiente de las influencias del estilo de vida posterior. En el contexto de la hipótesis del fenotipo ahorrador, «thrifty phenotype hypothesis», un escaso crecimiento fetal condicionaría la disminución del número de células pancreáticas β y el consiguiente deterioro en la capacidad de producir insulina. Si además se asocia a obesidad, desencadena en la edad adulta alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

El «fenotipo ahorrador» no es sino una adaptación de la hipótesis propuesta por el genetista de la Universidad de Michigan James Neel, el «genotipo ahorrador». Según Neel nuestros antecesores adquirieron una peculiaridad metabólica, que se ha denominado «sensibilidad diferencial a la acción de la insulina». Esto permitía una ganancia rápida de grasa durante las épocas de abundancia de alimento proporcionando ventajas de supervivencia y reproducción en épocas de escasez. Hace apenas unos cien años, con la revolución industrial, nuestras condiciones de vida cambiaron drásticamente y nos alejamos definitivamente de nuestro diseño evolutivo: comenzamos a ingerir una alimentación muy rica en calorías, hiperproteica, abundante en grasas saturadas y en hidratos de carbono de absorción rápida, de elevado índice glucémico. Además, el desarrollo de máquinas que facilitaban todas nuestras labores y de los vehículos que nos transportaban diariamente sin esfuerzo, redujo nuestro nivel de actividad física, dejó de costarnos esfuerzo conseguir nuestros alimentos. En estas condiciones el genotipo ahorrador, al someterse a unas condiciones muy alejadas del diseño para el que se desarrollaron, se convirtió en promotor de enfermedad y en especial se acrecentó nuestra tendencia a la obesidad. El fenotipo ahorrador resulta una explicación mejor del síndrome metabólico que la hipótesis del genotipo ahorrador, porque la desnutrición se asocia con una tasa de fertilidad reducida más que un exceso de mortalidad fetal o neonatal, lo que indica la insuficiente selección genética de los supervivientes para cambiar la frecuencia de los «genes ahorradores».

3. Metabolismo del colesterol y factores de coagulación.

Similares hallazgos tienen lugar cuando se investigan los niveles de colesterol sérico: los individuos que habían padecido una restricción del crecimiento intrauterino tienden a tener concentraciones de colesterol total, colesterol LDL, apoproteína B, fibrinógeno y factor VII más elevados.

En el mismo sentido, estudios ecográficos en la aorta del feto y estudios necrópsicos de neonatos ponen de manifiesto que tanto el hipocrecimiento intrauterino como la macrosomía asociada a diabetes materna y la exposición intrauterina a la hipercolesterolemia materna son factores de riesgo para encontrar cambios vasculares sugestivos de las primeras manifestaciones físicas de la aterosclerosis. En concreto, la desnutrición fetal produce cambios endoteliales que afectan

a su función, tan graves como la exposición a largo plazo de una dieta rica en grasas en la edad postnatal.

4. Peso al nacimiento y obesidad.

El porcentaje de masa grasa es superior en los adultos que tuvieron un bajo peso al nacimiento. Un crecimiento fetal insuficiente, que condiciona un bajo peso al nacimiento, programa para una proporción menor de masa magra en el adulto. Esa menor masa magra y, por tanto, menor actividad metabólica en el adolescente predispondrá, en presencia de una dieta de elevado contenido calórico, a mayor adiposidad.

Es demostrativo un estudio del crecimiento de 357 niños pequeños al nacer y que desarrollaron enfermedad coronaria en la edad adulta (forman parte de una cohorte de 4.630 niños nacidos en Helsinki). La investigación puso de manifiesto que subieron rápidamente de peso, después de la etapa de lactante, sin que esto se asociara a un incremento similar de la estatura, lo cual sugiere que el crecimiento compensatorio excesivo de los niños de bajo peso al nacer podría tener repercusiones negativas en su vida posterior. Y el crecimiento compensador, definido como una aceleración del ritmo de crecimiento que continúa hasta alcanzar patrones normales, es propio de muchos niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional. Estos niños son de más peso, de un mayor índice de masa corporal y tienen resistencia a la insulina y cifras más altas de tensión arterial durante la adolescencia cuando son comparados con aquellos de su misma edad que no presentaron bajo peso al nacimiento.

Se ha propuesto que el crecimiento recuperador, el catch-up growth de los anglosajones, puede influir a largo plazo en la regulación metabólica al favorecer la aparición de obesidad durante la vida adulta. Los niños sometidos a desnutrición intrauterina fetal pueden presentar un rápido crecimiento recuperador postnatal como un mecanismo compensador de la inhibición previa de su crecimiento.

También resulta axiomático un estudio nutricional en Gambia. En una comunidad rural de subsistencia, seguida durante más de 40 años, se demostró un peso al nacimiento en relación con los recursos alimenticios estacionales. A pesar de los pobres estados nutricionales maternos y bajos pesos al nacimiento, la tensión arterial y otros riesgos de enfermedad cardiovascular permanecieron bajos en Gambia. La programación fetal es, en el área rural estudiada de aquel país, la adecuada para esa población con recursos alimenticios escasos, cuyas expectativas postnatales son exactamente las programadas intraútero, sin ningún riesgo de obesidad o bajos niveles de actividad física.

Historias de la desgracia, hambrunas y los estudios ecológicos de tipo geográfico. Los datos epidemiológicos apuntaban de una manera definitiva a afianzar la hipótesis de Barker. Pero antes de entrar en las investigaciones en modelos experimentales, es necesario que nos detengamos en otro tipo de estudios pseudoexperimentales. Algunos eventos, circunscritos geográficamente y a menudo trágicos, actúan como una intervención experimental en una población, y aunque no existe control alguno sobre el suceso o que definitivamente lo separe de un estudio experimen-

tal, sí que permite describir problemas de salud y generar hipótesis etiológicas.

De hecho una de las más fuertes evidencias de la herencia transgeneracional en los seres humanos procede precisamente de los supervivientes de uno de estos desgraciados episodios históricos, como veremos inmediatamente. En los estudios ecológicos la unidad de análisis son grupos de individuos y no individuos en sí, y se usan medidas que relacionan características de poblaciones en su conjunto. Este tipo de investigaciones contribuyó decisivamente a consolidar la tesis del origen fetal de las enfermedades del adulto. El «Invierno del Hambre Holandés» (Dutch Hunger Winter) fue un periodo de extrema escasez alimentaria acaecida en el oeste de Holanda en los últimos cinco ó seis meses de la Segunda Guerra Mundial debido al bloqueo nazi de alimentos. La cohorte de sujetos nacidos en aquel periodo constituye un grupo de enorme interés científico, sobre todo en lo que se refiere a las consecuencias de la desnutrición en las distintas etapas de la gestación. Básicamente los estudios pusieron de manifiesto que si la madre se expuso a la malnutrición sólo en los últimos meses de embarazo, el recién nacido fue de bajo peso. Si, por el contrario, la malnutrición aconteció al principio del embarazo, durante los tres primeros meses, el recién nacido tuvo un peso normal. Los niños que nacieron pequeños permanecieron el resto de sus vidas con bajas tasas de obesidad. Sin embargo, los adultos cuyas madres experimentaron malnutrición al principio del embarazo, presentaron unas tasas altas de obesidad.

Además, se ha podido demostrar que la desnutrición en el inicio de la gestación se asoció a cambios en el perfil lipídico, aumento de la adiposidad abdominal en mujeres y riesgo aumentado de enfermedad coronaria; y, para cualquier momento del embarazo alteración en la homeostasis de la glucosa. Además se pudo demostrar que los sujetos expuestos al hambre al inicio de la gestación desarrollaron una apetencia mayor por las grasas que conducen a un perfil lipídico más aterogénico y una tendencia a ser más sedentarios.

De modo que los eventos que tienen lugar en los primeros tres meses de desarrollo pueden afectar al individuo durante el resto de su vida, lo cual es completamente concordante con el modelo de programación fetal y la base epigenética de la misma. En periodos precoces del embarazo, cuando diferentes tipos celulares se están desarrollando, las proteínas epigenéticas son con probabilidad vitales para establecer los patrones de expresión. Una alteración metabólica mayor durante el embarazo precoz, como una disminución dramática de la disponibilidad de alimento, puede alterar significativamente los procesos epigenéticos que tienen lugar en las células fetales; así que las células pueden cambiar metabólicamente en un intento de conservar el crecimiento fetal lo más saludable posible en función del aporte disminuido de nutrientes. Las células pueden modificar su expresión génica para compensar la pobre nutrición, y los patrones de expresión pueden fijarse para el futuro debido a las modificaciones epigenéticas persistentes de los genes.

Por eso no es sorprendente que precisamente los hijos de madres malnutridas al principio del embarazo sean los obesos. Sus células fueron programadas para un aporte limitado de alimentos. Y la programación permaneció aunque la condición ambiental desapareció. Existen estudios que examinan los patrones de metilación en los supervivientes del «Invierno

del Hambre Holandés». Y, sí, demuestran cambios en los genes clave implicados en el metabolismo. Aunque una correlación como ésta no indica causa-efecto, los datos son coherentes con la idea de que la desnutrición durante el período de desarrollo precoz cambie el perfil epigenómico de los genes metabólicos clave. Pero hay más, cuando las hijas de aquellas madres malnutridas al principio de la gestación quedaron embarazadas, el primer hijo resultó de un peso mayor que en el grupo control. Conque no ya sólo los hijos, sino también los nietos alteran su fenotipo en respuesta a un reto ambiental que nunca experimentaron. Hubo otras historias de adversidad en las que también se han verificado resultados superponibles es decir, eventos que tuvieron lugar en los primeros tres meses del desarrollo afectaron al individuo durante el resto de su vida. La «Gran Hambruna China» (Great Chinese Famine) 1958-1961 con millones de muertos como resultado de las políticas de Mao Tse Tung. El «Período de Crecimiento Lento» (Slow Growth Period) en la región aislada de la Suecia norteña (Överkalix) al final del XIX y principio del siglo XX, con una terrible escasez de alimentos debida a cosechas arruinadas, acciones militares y transportes inexistentes o insuficientes.

De ratas hipertensas y los estudios experimentales.

De las observaciones originales de los epidemiólogos se pasó a los estudios experimentales para intentar corroborar la hipótesis. Además, las investigaciones en las especies no humanas han facilitado la aclaración de los mecanismos a través de los que la modificación del ambiente en la vida intrauterina o neonatal precoz pueden alterar el desarrollo funcional, reduciendo la capacidad funcional y predisponiendo a la enfermedad más tarde en la vida. Las modificaciones epigenéticas inducen alteraciones en el número de células, tipo, proporciones y estructura tisular, incluyendo vascularización y alteraciones en la capacidad funcional celular intrínseca.

Fue singularmente sencillo para los investigadores inducir parte o todos los aspectos del síndrome metabólico manipulando la gestación de especies experimentales (ratas, ratones, conejos, cobayas, cerdos, ovejas y primates). Se han utilizado la manipulación de la ingesta y la composición dietética materna, la inducción de anemia en la madre, la restricción del crecimiento placentario mediante ligadura de las arterias uterinas, la embolización de la circulación placentaria o la reducción pregestacional del número de placentas accesorias. Las exposiciones han tenido lugar durante todo el embarazo o se han restringido a parte de la gestación, y se ha comprobado cómo breves periodos de alteración de la nutrición en el embarazo y el período preimplantatorio y los estadios de desarrollo embrionario precoz, son suficientes para inducir cambios en la fisiología del animal tras el nacimiento.

A nivel del riñón.

En el modelo experimental la reducción del aporte proteico en ratas preñadas ocasiona hipertensión de las crías adultas. Es decir, el individuo nace con alguna alteración que lo predispone a la hipertensión, pero es capaz de compensar durante la mayor parte de su vida, hasta que llega un momento en que pierde esta capacidad de compensación, comienza a elevar sus cifras de tensión y, eventualmente, desarrolla la hipertensión arterial.

Un déficit de nutrientes hacia el riñón, ya que son desviados hacia órganos como el cerebro,

en respuesta a la malnutrición, se traduce en una disminución del número de nefronas que, desde luego, es permanente durante el resto de la vida ya que la nefrogénesis termina antes del nacimiento. El recuento de nefronas es sistemáticamente menor (entre un 10 y un 30 por cien, según los modelos) en los animales expuestos experimentalmente a malnutrición y que sufren una restricción del crecimiento intrauterino. Si el animal de experimentación nace con menos nefronas, cada una de ellas podrá incrementar su tamaño y trabajar más, para compensar el déficit global ante la demanda excretora, pero también se desgastará más, de modo que morirán de forma prematura. Cuando las nefronas comienzan a morir, la tensión sanguínea comienza a subir, y cuanto más sube la tensión, más nefronas mueren, lo que origina un círculo vicioso que conduce, eventualmente, a la hipertensión. La sobrecarga excretora temporal origina un aumento de la presión capilar glomerular que condiciona hipertrofia vascular de la nefrona y engrosamiento y alargamiento del túbulo proximal, lo cual disminuye la cantidad del ion sodio en la mácula densa y causa activación del sistema renina-angiotensina que se asocia a la hipertensión.

Son concordantes los datos obtenidos en un estudio autópsico entre afroamericanos que tienen una incidencia cinco veces mayor de hipertensión y caucásicos, en el que se comparó el número de glomérulos renales, su volumen, la superficie de área corporal y el peso al nacimiento. Se comprobó una relación lineal directa entre el número de glomérulos y el peso fetal, de modo que éste era un evidente determinante del número y volumen de glomérulos en la edad adulta. Los datos apoyan la hipótesis de que el bajo peso al nacimiento, al asociar una disminución del número de nefronas, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión en la edad adulta.

A nivel del páncreas.

Los estudios en modelos experimentales y asimismo en humanos— describen que un ambiente adverso intrauterino asociado con restricción del crecimiento intrauterino, pero a veces también con un hipercrecimiento fetal, origina un fallo en el desarrollo y función de las células pancreáticas, que en etapas posteriores de la vida disminuirá la respuesta a la insulina y conducirá a una diabetes tipo 2. Los modelos animales demuestran que los mecanismos celulares y moleculares subyacentes al desarrollo alterado de las células β se correlacionan con una función mitocondrial anormal y con alteraciones epigenéticas en genes clave de estas células.

Cambios epigenéticos hacen que la expresión del Pdx-1 (Pancreatic duodenal homeobox-1), un homeodominio que contiene un factor de transcripción que regula el desarrollo precoz de las funciones endocrina y exocrina pancreáticas y, más tardíamente, la diferenciación y funcionamiento de las células pancreáticas, esté disminuida en los islotes de las ratas gestantes sometidas a dietas restrictivas en proteínas. Las crías, durante su vida adulta, tienen disminuida la población de células y presentan secreción insuficiente de insulina e intolerancia a la glucosa.

A nivel del hígado, músculo y tejido adiposo.

Las investigaciones sobre animales de experimentación ponen de manifiesto que una dieta hipocalórica viene a provocar en las ratas malnutridas recién nacidas, una mala regulación y expresión de los receptores de insulina en tales órganos, de modo que se produce inicialmente

una alta sensibilidad a la insulina, pero que se modifica con la edad y termina con una respuesta disminuida y el desarrollo de una diabetes tipo 2.

Efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

También se ha puesto de manifiesto que los animales de experimentación malnutridos intraútero presentan una disminución de la 11 hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, enzima que cataliza el metabolismo del cortisol y corticosteroides maternos, lo que explicaría el aumento de glucocorticoides fetales, que a su vez condicionan una mala función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en el adulto, con aumento de CRF y aumento consiguiente de glucocorticoides y el desarrollo de hipertensión.

Esbozo de una prevención de las enfermedades del adulto que tienen su origen en el período fetal. Como hemos visto hasta aquí, las pruebas procedentes de numerosos estudios de distinta índole, sugieren que las condiciones que conducen a la restricción del crecimiento intrauterino tienen consecuencias a largo plazo sobre la salud del adulto. La evidencia experimental y epidemiológica es abrumadora en el sentido de que los supervivientes a la adversidad intrauterina muestran un irreversible fenotipo «ahorrador». Esta programación intrauterina constituye una ventaja evolutiva si las condiciones adversas experimentadas intraútero se mantienen en la vida postnatal; pero el síndrome metabólico es la consecuencia de una sobrenutrición imprevista.

Y el problema es que se pueden ver afectadas las generaciones subsiguientes en lo que podemos denominar el «epigenotipo ahorrador». Algunas instituciones, como el National Institute of Child Health de Washington, reconocen ya que la enfermedad coronaria la principal causa de muerte en hombres y mujeres adultos se relaciona más con el bajo peso al nacer que con el comportamiento en la vida adulta y que, en este sentido, los eventos previos al nacimiento revisten frecuentemente más importancia que los sucedidos en la vida posterior.

Lo que algunos han llamado el «círculo de la inequidad» comenzaría cuando la mujer llega al embarazo con una dieta insuficiente, que no es equilibrada ni variada y además es obesa y/o tiene una incompetencia metabólica, debido a que es insulinoresistente o muestra otra incapacidad para utilizar los nutrientes. La situación se reproduciría en circunstancias que conducen a una insuficiencia placentaria. En esta situación, el embrión y feto muestran un ritmo de crecimiento anormal, desarrollan una menor capacidad funcional y quedan programados para un ambiente extrauterino restrictivo. Cuando tiene lugar el nacimiento, las pobres condiciones de vida no mejoran la situación, se mantiene un patrón de crecimiento anormal que va a condicionar un insuficiente desarrollo cerebral, además de persistir las incompetencias metabólicas.

Más tarde, una dieta desequilibrada y poco variada, con exceso de calorías, y el sedentarismo propio de nuestra sociedad, le hacen acumular grasa. En definitiva, termina convirtiéndose en un individuo que tendrá una vida más corta y padecerá enfermedades cardiovasculares, diabetes y osteoporosis. El ciclo se repite en la generación siguiente. Quizá ahora comiencen a darse las condiciones teóricas para romper este círculo y reconocer los vínculos entre la desigualdad social y las persistentes disparidades entre generaciones. Una vez más se vuelve a subrayar el

papel trascendental del periodo intrauterino sobre el resto de la vida del individuo.

Cuidar el embarazo es otorgar un futuro a los no nacidos. Lamentablemente, al final, las decisiones son de políticos, una clase que desde siempre se muestra ciega a lo que no signifique un resultado inmediato (y si es en votos mejor). Tenemos que recordar que con alteraciones epigenéticas similares actuarían otros agentes ambientales, como el excesivo consumo de alcohol durante el embarazo, responsable del síndrome alcohólico fetal, o el Bisfenol A, un compuesto usado en la manufactura de plásticos policarbonados en 2011, la UE ha prohibido el bisfenol A en las tetinas y biberones, y otros disruptores endocrinos y xenoestrógenos que tienen el potencial de causar sutiles pero latentemente efectos transgeneracionales en la población humana .

La aplicación del más sensato sentido de la anticipación y del elemental principio de la precaución, es decir, de una primordial prudencia, que arraiga en la más inveterada tradición de la Salud Pública y que define a nuestra profesión en el principio hipocrático del *primun non nocere*, pero también recogido en la Declaración de Rio sobre Medioambiente y Desarrollo donde se subraya el carácter anticipatorio que lleva implícito es una exigencia que los clínicos deberíamos llevar como bandera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005. 308: 1466-1469.
 2. Anway MD, Rekow SS, and MK Skinner. Transgenerational epigenetic programming of the testis transcriptome by endocrine disruptor exposure at sex determination. *Genomics* 2008. 91: 30-40.
 3. Li SF, Washburn KA, Moore R, Uno T, Teng C, Newbold RR, McLachlan JA, Negishi M. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res* 1997. 57(19): 4356-4359.
 4. Gorelick R. Neo-Lamarckian medicine. *Medical Hypotheses* 2004. 62: 299-303.
 5. Dolinoy DC, Das R, Weidman JR, Jirtle RL. Metastable epialleles, imprinting, and the fetal origins of adult diseases. *Pediatr Res* 2007. 61: 30R-37R.
 5. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004. 20:63- 68.
 6. Bestor TH. Cytosine methylation mediates sexual conflict. *Trends Genet* 2003. 19: 185-190.
 7. Van den Veyver I. Genetics effects of methylation diets. *Annu Rev Nutr* 2002. 22: 255-282.
 8. McNulty B, McNulty H, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, Dornan J, Pentieva K. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters. *Am J Clin Nutr* 2013. 98: 92-98.
 9. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture. *Early Human Development* 1995; 42: 29-35.
 10. Bateson P. Developmental plasticity and evolutionary biology. *J Nutr* 2007; 137: 1060-1062.
 11. Dörner G, Plagemann A, Neu A, Rosenbauer J. Gestational diabetes as possible risk factor for
-

-
- type I childhood-onset diabetes in the offspring. *Neuroendocrinology Lett* 2000. 21: 355-359.
12. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J, eds. *The childhood environment and adult disease*. CIBA Foundation Symposium 156. Chichester. John Wiley and Sons. 1991. pp. 38-55.
 13. Barker DPJ. *Fetal programming: influences on development and disease in later life*. NIH Monograph Series. New York. Marcel Dekker. 2000.
 14. Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small- an adaptive perspective. *Horm Res* 2006. 65 (suppl 3): 5-14.
 15. Lissenbruch MM, Twisk JWR, Delamarre-Van de Wall H. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008. 122: 313-21.
 16. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007. 356: 2053-63.
 17. Xu G, Umezawa M, Takeda K. Early development origins of adult disease caused by malnutrition and environmental chemical substances. *J Health Sc* 2009; 55: 11-19.
 18. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986. i: 1077-1081.
 19. Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. *Br Med J* 2003. 327: 1428-1430.
 20. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments. The long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005. 81: 51-59.
 21. Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to Birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996. 14: 935-941.
 22. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2008. 300: 2886-2897.
 23. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962. 14: 353-362.
 24. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
 25. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics* 2008. 121: 570-574.
 26. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Brit Med J* 2001. 322: 949-53.
 27. Torrens C, Hanson MA, Gluckman PD, Vickers MH. Maternal undernutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet. *Br J Nutr* 2008. 20: 1-7.
 28. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol* 2009. 26: 1-14.
 29. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D. Circulating IGF-1 levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab* 2002. 87: 1041-4.
 30. Moore SE, Collinson AC, Prentice AM. Immune function in rural Gambian children is not related to season of birth, birth size, or maternal supplementation status. *Am J Clin Nutr* 2001. 74: 840-847.
-

-
31. Ahmed F. Epigenetics: Tales of adversity. *Nature* 2010. 468: S20.
 32. Lumey LH. Reproductive outcomes in women prenatally exposed to undernutrition: a review of findings from the Dutch famine birth cohort. *Proc Nut Soc* 1998. 57(1): 129-135.
 33. Lussana F, Painter RC, Ocke MC, Buller HR, Bossuyt PM, Roseboom TJ. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2008. 88: 1648-1652.
 34. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006. 84: 322-327.
 35. Lumey LH, Stein AD, Susser E. Prenatal famine and adult health. *Ann Rev Pub Health* 2011. 32: 237- 262.
 36. Huang C, Li Z, Venkat Narayan KM, Williamson DF, Martorell R. Bigger babies born to women survivors of the 1959-61 Chinese famine: a puzzle due to survivors selection. *J Develop Orig Health Dis* 2010. 1: 412-418.
 37. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Gen* 2002. 10: 682-688.
 38. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin Sci* 1994. 86: 217- 22.
 39. Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 2003. 63: 2113-2122.
 40. Garófano A, Czernichow P, Bréant B. Effect of ageing on beta-cell mass and function in rats malnourished during the perinatal period. *Diabetologia* 1999. 42: 711-718.
 41. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol* 2007. 92: 287- 298.
 42. Solomons NN. Developmental origins of health and disease: concepts, caveats, and consequences for public health nutrition. *Nutr Rev* 2009. 67 (suppl 1): S12-S16.
 43. Stoger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 2008. 30: 156-166.
 44. López-Jaramillo P, Silva SY, Rodríguez- Salamanca N, Durán A, Mosquera W, Castillo V. Are nutrition-induced epigenetic changes the link between socioeconomic pathology and cardiovascular diseases? *Am J Ther* 2008. 15: 362-372.
 45. Handel AE, Ramagopalan SV. Public health implications of epigenetics. *Genetics* 2009. 182(4): 1397-1398.
 46. Deaton A. Height, health and inequality. *Am Econ Rev: Papers and Proceedings* 2008. 98 (2): 468-474.
 47. Simmons RA. Developmental Origins of Adult Disease. *Pediatr Clin N Am* 2009. 56: 449-466.
-

PROGRAMACIÓN FETAL

Dra. Dora Gilda Mayén Molina¹

Médico Especialista en Genética, Maestra en Ciencias Médicas. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
Jefa de la Unidad de Genética. Hospital Ángeles Lomas, México DF. México

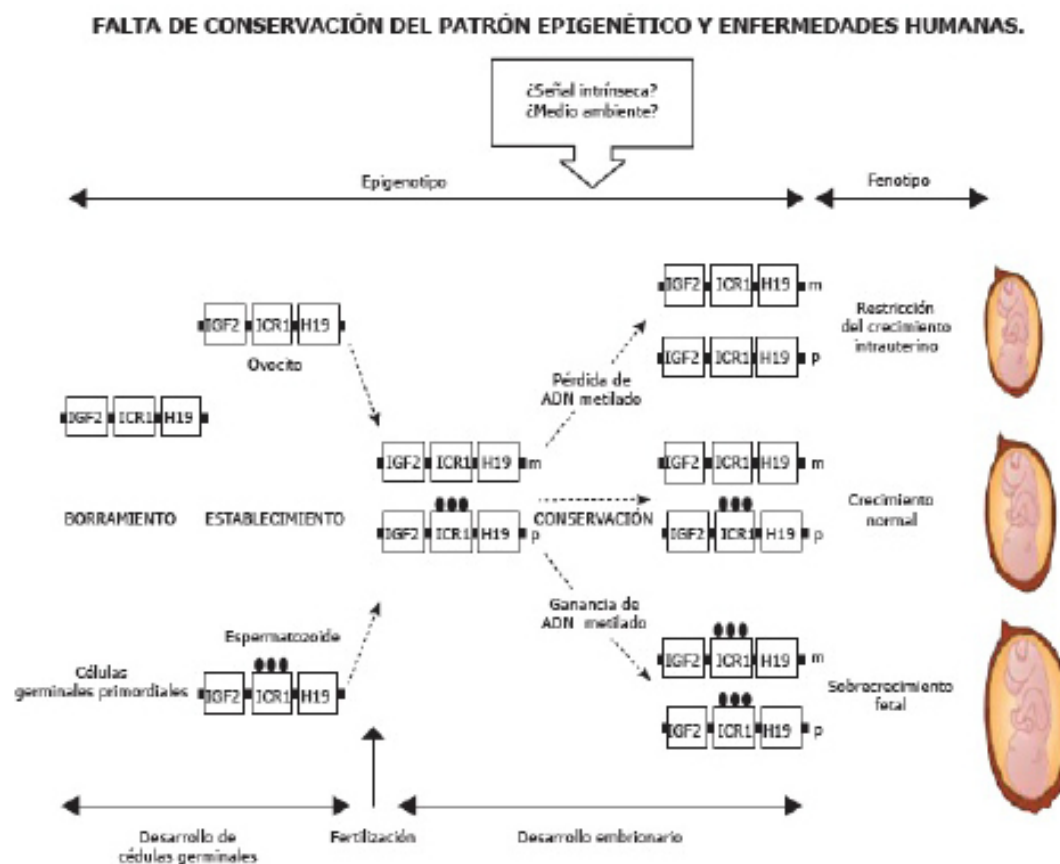
INTRODUCCIÓN

La etapa perinatal es vulnerable para el desarrollo de defectos anatómicos y estructurales, la mayoría de ellos presentes al nacimiento e incluso algunos ya detectables desde la etapa prenatal por los métodos de diagnóstico existentes en la actualidad. Estos defectos al nacimiento son causados generalmente por mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Otro tipo de alteraciones que no modifican la estructura del material genético sino su expresión son los mecanismos epigenéticos, que representan la respuesta adaptativa al medio ambiente al que está expuesto el embrión y el feto y cuando es adverso dicha respuesta puede ser un riesgo potencial para desarrollar enfermedades complejas en la vida postnatal. Este concepto del origen de diversas enfermedades durante la vida prenatal se aplica a diversas áreas de la medicina. El objetivo del presente artículo es recordar los antecedentes históricos de la programación fetal, describir los mecanismos epigenéticos implicados y mencionar algunas de las enfermedades relacionadas.

Antecedentes históricos

Desde 1934 autores como McMillen y Robinson (1) y Gluckman (2) describieron la asociación entre los eventos que ocurren en la vida temprana y el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. En 1962 Neel (3) propuso la hipótesis del genotipo “ahorrador”, que 30 años después Barker (4,5) lo relaciona a los patrones tempranos de crecimiento y enfermedades crónicas en el adulto como hipertensión, enfermedad isquémica del corazón, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, elevación del cortisol, obesidad, enfermedad obstructiva crónica y trastornos de la reproducción. El seguimiento de los recién nacidos de mujeres embarazadas expuestas a la hambruna en Holanda, años 1944-1945, mostró que desarrollaban con mayor frecuencia enfermedad cardiovascular, esquizofrenia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, lo cual sugirió que condiciones intrauterinas adversas que disminuían el peso fetal también alteraban el desarrollo de órganos como el páncreas endócrino fetal, en particular cuando ocurrían en la gestación tardía. Se propuso que el fenotipo “ahorrador” se desarrollaba en un ambiente pobre en nutrientes y ocurrían cambios adaptativos para optimizar el crecimiento de órganos clave como el cerebro, a expensas de otros órganos como los islotes de células beta del páncreas. Este cambio adaptativo alteraba el metabolismo prenatal para poder sobrevivir en un medio pobre en nutrientes en la vida postnatal, sin embargo si el medio ambiente en la vida postnatal de este individuo tenía un aporte nutricional excesivo o incluso normal podría generar una desventaja y condicionar obesidad con el riesgo implícito de las enfermedades mencionadas. (6). Mecanismos epigenéticos son patrones estables y heredables de la expresión genética que no involucran cambios en la secuencia de ADN. Estos mecanismos incluyen: metilación de ADN que se asocia con represión génica; metilación y acetilación de histonas que se asocian tan-

to con represión como con activación y la participación de moléculas de ácido ribonucleico (ARN): micro ARNs, ARN pequeño de interferencia y largas hebras de ARN no codificante. Estos mecanismos de regulación permiten que un mismo genotipo pueda originar diversos fenotipos de expresión génica e incluso facilitan adaptaciones más rápidas a lo largo de generaciones subsecuentes. Estos fenómenos adaptativos son vulnerables al medio ambiente y por lo tanto potencialmente reversibles. Existen dos períodos críticos: gametogénesis y preimplantación. (7). La impronta genómica es uno de los mecanismos más conocidos de regulación génica: en la misma célula uno de los dos alelos parentales es reprimido en forma estable por modificaciones epigenéticas, mientras el otro alelo se mantiene en estado activo. Las marcas de metilación de ADN son borradas en las células germinales primordiales y reestablecidas durante la espermatogénesis o la ovogénesis. Estos genes tienen gran importancia en el crecimiento y desórdenes epigenéticos e incluso se han descrito polimorfismos (variantes que se encuentran al menos en el 1% de la población general y que por sí mismas no condicionan enfermedad, pero pueden predisponer a éstas) asociados con mayor o menor crecimiento fetal.



En la región de impronta 11p15 H19/IGF2 dos síndromes genéticos que cursan con alteración en el crecimiento se originan por metilación anormal en un mismo locus de impronta que origina restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en el síndrome de Silver-Russell y sobrecrecimiento en el síndrome de Beckwith-Wiedemann) (6).

Medio ambiente

La embriogénesis temprana es un período crítico para la regulación epigenética y este proceso es sensible a factores ambientales: Los gemelos monocigotos en la mayoría de los casos son epigenéticamente concordantes al nacimiento, sin embargo las diferencias epigenéticas se acumulan con la edad (8,9). El embrión y el feto están expuestos a un medio ambiente de alta complejidad: macroambiente, matroambiente y microambiente (10). Los genes de impronta parecen ser particularmente sensibles al cultivo in vitro, afectando el crecimiento. Existe controversia entre una mayor frecuencia o no de enfermedades de impronta en recién nacidos concebidos a través de métodos de reproducción asistida (11,12,13). Si bien las parejas a las que se les realizan estos métodos generalmente acuden por subfertilidad, se desconoce qué papel juega el cultivo, la transferencia del embrión y el empleo de inyección intracitoplásmica (14).

Nutrición

Diversas investigaciones han demostrado el impacto de la nutrición en la regulación epigenética ya que nutrientes y micronutrientes como la metionina, colina, ácido fólico y vitamina B12 y zinc influyen en la metilación del ADN, por lo que una pobre nutrición materna afectará el crecimiento del feto.

Crecimiento

Alteraciones en la vascularidad de la placenta inducen RCIU y resistencia a la hormona del crecimiento en la infancia temprana. La gran mayoría de los fetos expuestos nacen pequeños para la edad gestacional y se recuperan en los primeros años de vida desarrollando un mayor índice de masa corporal, mayor cantidad de grasa, resistencia a la insulina y una presión arterial sistólica mayor en la infancia y adolescencia.

PROGRAMACIÓN FETAL Y PREDISPOSICIÓN A ENFERMEDADES

Diabetes mellitus tipo 2

La falta de nutrientes disminuye la proliferación e incrementa la apoptosis de las células beta y esto a su vez afecta la expresión de factores de crecimiento pancreático como el vascular endotelial (VEFG), de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF)1 y 2. La intolerancia a la insulina en la edad adulta se debe más a cambios en la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos que a disminución en la secreción de ésta.

Síndrome Metabólico y ovario poliquístico

El medio ambiente nutricional, hormonal y metabólico proporcionado por la madre puede programar en forma permanente tejidos blanco para el desarrollo de ambas entidades en la vida adulta (15) El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por hiperandrogenismo, alteración en la secreción de gonadotrofinas y con frecuencia resistencia a la insulina e incrementa el riesgo en la mujer de desarrollar infertilidad, alteraciones del endometrio y enfermedad cardiometabólica. El inicio en la infancia o pubertad sugiere que esta entidad está relacionada con programación fetal o eventos postnatales tempranos (16).

Sistema cardiovascular y aterosclerosis.

La aterosclerosis se asocia con diabetes tipo 2, síndrome metabólico y el antecedente de bajo peso al nacimiento. Este último se asocia a insuficiencia placentaria debida a disfunción de las células endoteliales en una etapa temprana, lo cual se considera un factor de riesgo para aterosclerosis en la edad adulta. La pérdida de una adecuada función endotelial con disminución en la producción de ácido nítrico manifestada por alteración en la vasodilatación favorece el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y está relacionado con daño mitocondrial y generación de moléculas de oxígeno reactivas. La aterosclerosis está relacionada con enfermedades que cursan con disfunción mitocondrial como tabaquismo, obesidad, diabetes tipo 2 resistente a insulina, hipercolesterolemia, hiperglicemia e hipertrigliceridemia (17,18).

Enfermedad renal e hipertensión

Las condiciones intrauterinas subóptimas alteran el desarrollo del eje hipocampo-hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal (HHHS) con consecuencias adversas para la sobrevivencia neonatal y la vida adulta: disminución del número de nefronas seguida de un incremento compensatorio en la velocidad de filtración glomerular, glomeruloesclerosis focal e hipertensión, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina por la exposición del feto a glucocorticoides ya sea de origen materno o por la alteración del eje HHS. La severidad de estas alteraciones dependerá del tiempo de exposición y la etapa de gestación (19).

Asma y alergia respiratoria

Exposiciones ambientales infecciosas, cambios dietéticos, tabaquismo y contaminantes en la mujer embarazada pueden inducir cambios epigenéticos e incrementar el riesgo de padecer enfermedad alérgica (7).

El fenotipo materno también es un factor de riesgo importante para el desarrollo de alergia respiratoria, ya que la alergia materna modifica las interacciones inmunológicas entre la madre y el feto y amplifica el efecto del medio ambiente al que está expuesta la mujer durante el embarazo. (20,21).

Sistema musculoesquelético

La restricción de nutrientes en el feto origina una disminución irreversible en el número de fibras musculares, captación de glucosa y la síntesis y contenido de glucógeno en el músculo. También aumenta la cantidad de triglicéridos en éste (6). El desarrollo muscular involucra miogénesis y adipogénesis, ambos tejidos originados de células madre mesenquimatosas. En rumiantes se ha observado que la falta de nutrientes en la gestación temprana disminuye la proporción de las células musculares secundarias y en la gestación tardía el número de adipocitos intramusculares y el tamaño de las fibras musculares; por lo tanto la calidad del músculo está relacionada con el estado nutricional durante el embarazo (22,23).

CONCLUSIÓN

El feto responde a la malnutrición materna, disfunción placentaria y otras influencias ambientales modificando su desarrollo fisiológico y deteniendo su crecimiento. Estos procesos adapta-

tivos representan riesgo para enfermedades crónicas del adulto. A nivel molecular se presentan cambios transcripcionales en vías metabólicas y del crecimiento. Los estudios epidemiológicos sugieren que los mecanismos epigenéticos participan incluso en la herencia transgeneracional no genómica. Es importante rediseñar los programas de nutrición de la mujer embarazada, considerar la ingesta de micronutrientes (23,24) y fomentar la lactancia materna, todas estrategias a nuestro alcance. En un futuro cuando se conozcan a fondo los fenómenos bioquímicos relacionados, podrán identificarse biomarcadores para detectar recién nacidos en riesgo de desarrollar enfermedades del adulto e implementar estrategias preventivas y terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMillen IC, Robinson JS: Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming. *Physiol Rev* (2005) 85: 571-633.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS: Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* (2007) 19: 1-19.
3. Neel JV: Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* (1962) 14:353-362.
4. Hales CN, Barker DJ: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetología* (1992) 35:595-601.
5. Barker DJ, Hales CN, Fall CH et al: Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* (1993) 36: 62-67.
6. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y: Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2008) 22: 1-16.
7. Martino D, Prescott S: Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease: *Chest* (2011) 139:3.
8. Poulsen P, Esteller M, Vaag A et al: The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. *Ped Res* (2007) 61:38R-42R.
9. Fraga MF, Ballester E, Paz MF et al: Epigenetic differences arise during lifetime of monozygotic twins. *Proc Nat Acad Sci USA* (2005) 102:10604-10609.
10. Armendares S: Factores genéticos en crecimiento y desarrollo humanos, *Gac Med Mex* (1970) 4:121
11. Lim D, Bowdin SC, Tee L et al: Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* (2009) 24: 741-7.
12. Oliver VF, Miles HL, Cutfield WS, Hofman PL, Ludgate JL, Morison IM: Defects in imprinting and genome-wide DNA methylation are not common in the in vitro fertilization population. *Fertility and Sterility* (2012) 97: 147-153.
13. Strawn EY Jr : Is it the patient or the IVF? Beckwith-Wiedemann syndrome in both spontaneous and assisted reproductive conceptions. *Fertil Steril* (2010) 94: 754.e1-2.
14. Eroglu A et al: Role of ART in imprinting disorders. *Semin Reprod Med* (2012) 30: 92-104.
15. Xita N: Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* (2010) 1205: 148-55.
16. Bremer AA: Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord* (2010) 8: 375-94.

-
17. Leduc L: Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (2010) 149: 127-30.
 18. Newnham JP, Pennell CE, Lye SJ et al: Early origins of obesity. *Obstet Gynecol Clin N Am* (2009) 36:227-244.
 19. Grigore D, Ojeda NB, Alexander BT: Sex differences in the fetal programming of hypertension. *Gender Medicine* (2008) 5 (Suppl A); S122-S133.
 20. Prescott SL, Holt PG, Jenmalm M, Björkstén : Effects of maternal allergen-specific IgG in cord blood on early postnatal development of allergen-specific T-cell immunity. *Allergy* (2000) 55; 470-475.
 21. Prescott SL, Breckler LA, Win CS, Smith L, Dunstan JA, Christiansen FT: Allergic women show reduced T helper type I alloresponses to fetal human leucocyte antigen mismatch during pregnancy. *Clin Exp Immunol* (2010) 159: 65-72.
 22. Du M: Fetal programming of skeletal muscle development in ruminant animals. *J Anim Sci* (2019) 88(13 Suppl) E51-60.
 23. Franco MC, Felice B, Nascimento G et al: Micronutrient prenatal supplementation prevents the development of hypertension and vascular endothelial damage induced by intrauterine malnutrition. *Life Science* (2009) 85; 327-333.
 24. Hall JG. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin Genet* (2007) 72: 67-73.
-

EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN FETAL

Dr. Dalton Avila Gamboa 1

Dr. Samuel Karchmer 2

Dra. Lay Salazar Torres 3

1 Médico. Gineco Obstetra y Perinatólogo. Prof. Investigación Científica. Univ de Guayaquil. Ecuador.

2 Médico Gineco Obstetra y Perinatologo. Director Posgrado. UNAM. Ciudad de México. México

3 Médico. Especialista en Inmunología. Profesora Univ. de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba

INTRODUCCION

La epigenética hace referencia al estudio de los factores que, sin corresponder a elementos de la genética clásica, juegan un papel muy importante en el conocimiento actual, interaccionando en la expresión de los genes. Estos factores que son determinados por el ambiente celular en lugar de por la herencia, intervienen en la determinación de la ontogenia o desarrollo de un organismo, desde la fecundación del cigoto en la reproducción sexual hasta su senescencia, pasando por la forma adulta que igualmente influye en la regulación heredable de la expresión génica sin cambio en la secuencia de nucleótidos. (1,5,12)

Se puede decir que la epigenética es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la expresión del ADN, sin alterar su secuencia estructural. Las marcas epigenéticas no son estructuras del gen, pero influyen en la herencia genética de los organismos.

Tras la finalización del Proyecto Genoma Humano en el 2003, se acepta que hay mucho más en las bases moleculares del funcionamiento celular y no solo en lo que está marcado en los genes. La obesidad, el envejecimiento y muchas enfermedades catastróficas y otras de la reproducción, dan apoyo el criterio de que existe con certeza la codificación de pequeñas modificaciones químicas capaces de regular la expresión de multitud de genes.

La epigenética reinterpreta conceptos conocidos y desvela nuevos mecanismos, mediante los cuales es traducida la información contenida en el ADN de cada individuo, permitiendo descifrar un nuevo lenguaje del genoma, así como introducir la noción de que nuestras propias experiencias pueden marcar el material genético de una forma hasta ahora desconocida y que estos registros pueden ser transmitidos a generaciones futuras, dando aval al concepto de la epigenética que comprende el estudio de las alteraciones intrauterinas, que desarrollan enfermedades en el adulto, marcando un proceso repetible dentro del mecanismo de la herencia, que se han podido discernir en una gran variedad de eventos fisiológicos y patológicos que incluyen diversos tipos de cáncer, patologías cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, reproductivas e inmunológicas.(3,9,11)

Señalamiento conceptual de los procesos epigenéticos

En diversas disciplinas biológicas, el término “epigenética” tiene varios significados, teniendo como concepto básico el estudio de modificación en la expresión de los genes que no obedecen a una alteración de la secuencia de activación del ADN, pero que son heredables. En cambio, en genética del desarrollo, la epigenética hace referencia a los mecanismos de regulación representados en la expresión del gen y que no implican cambios en la secuencias del ADN.

En biología del desarrollo, el término “epigenética” comprende la dependencia de los procesos embriológicos. El contexto incluye factores internos, tales como materiales maternos, propiedades genéricas físicas y autoorganizativas de las células y los tejidos, procesos de regulación genética, dinámica celular y tisular, como externos, que incluyen a la temperatura, humedad, luz, radiación, etc., englobando a los mecanismos de herencia no genéticos

En genética de poblaciones se emplea la expresión variación epigenética para denominar al cambio fenotípico que resulta de diferentes condiciones ambientales (norma de reacción). Los cambios epigenéticos son procesos reversibles de ADN que hacen que unos genes se expresen o no, dependiendo de condiciones exteriores (polifenismo).

El concepto Epigenoma, se refiere a los patrones epigenéticos globales que distinguen o son variables en las células. Estos incluyen: metilación de ADN, modificación de histonas y proteínas asociadas con la cromatina. Epigenómica es el estudio de los efectos en la estructura de la cromatina; enrollamiento y fusión en la matriz nuclear, empaquetamiento de ADN y modificación covalente de las histonas (metilación, acetilación, ubiquitinación, fosforilación).

Metilación de ADN señala la adición de grupos metilo a las citocinas. Ocurre principalmente en las regiones repetidas que contienen residuos CpG. La metilación del ADN produce genes inactivos y suprime la transcripción.

Impronta genómica o imprinting es la marca epigenética de un locus con base en su origen parental que origina la expresión monoalélica del gen. Los factores ambientales son generadores importantes de modificaciones genéticas que pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones. Por medio de la regulación epigenética se puede observar cómo es la adaptación al medio ambiente dada por la plasticidad del genoma, la cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos según el medio ambiente al que sea expuesto el organismo. Estas modificaciones presentan un alto grado de estabilidad y al ser heredables, se puedan mantener en un linaje celular por muchas generaciones, generando enfermedades que perduren en una familia por mucho tiempo.

La regulación epigenética se puede dar por cambios en la conformación de la cromatina según la interacción de ésta con las histonas. Este es un nivel clave de regulación, ya que el estado en el que se encuentre la cromatina determina el momento, el lugar y la forma en que un gen puede ser expresado o no. Si la cromatina se encuentra en un alto grado de condensación, los elementos de transcripción no pueden acceder a dicha región del ADN y, por lo tanto, el gen no

se transcribe, registrando su ausencia como un gen amputado. (7,13,17)

En contraste, si la cromatina no se encuentra condensada, los activadores de transcripción se pueden unir a las regiones promotoras para que ocurra la transcripción del gen. Ésta es una de las formas en que se da la regulación del genoma. Se ha determinado que hay tres procesos epigenéticos de regulación: a) Metilación del ADN, b) Modificación de las histonas, c) Efecto de los ARN pequeños no codificantes.

La estructura molecular interna de los cromosomas se ha dividido en 3 capas: 1) Genes codificadores de proteínas, que se conocen como los únicos depósitos de la herencia; 2) Genes no codificadores: cumplen una función destacada, ya que forman la cromatina, al igual que las histonas que son las señales químicas unidas al ADN. Estos elementos son importantes para la herencia y para el desarrollo de las enfermedades, porque dan lugar a cadenas activas de ARN, que alteran el comportamiento de los genes codificadores; 3) Capa epigenética de la información, que resulta crucial para el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y el cáncer. No altera la secuencia de activación del ADN aunque influye en su expresión. Los mecanismos epigenéticos pueden integrar señales genómicas y ambientales para controlar el desarrollo de un fenotipo particular, por lo que están íntimamente ligados con la plasticidad fenotípica y la salud.

Las “epimutaciones” se asume que darían origen a enfermedades como la esquizofrenia, mientras que las variaciones epigenéticas explicarían las discordancias entre gemelos idénticos, quienes muestran idénticas secuencias de ADN.

Las variaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes; si es alta la concentración de sustancia “X”, la actividad será alta. El código epigenético está constituido por un sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas, un código de las histonas es el que gobierna la expresión de los genes pues sus colas proteicas (las de las histonas) catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los acetilos que amplifican genes vecinos. (15,18)

MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE REGULACIÓN GÉNICA

Metilación del ADN

Se ha descubierto que en organismos superiores, a la base citosina se le añade un grupo metilo el cual permite la conformación cerrada de la cromatina, lo cual genera un alto grado de metilación que se asocia al silenciamiento de los genes. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de la acción de efectos ambientales.

En los mamíferos, la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas, que provienen de la dieta, tienen como función la adición de grupos metilos. Por lo general, la metilación se da en mayor grado en las zonas con alta concentración de citosina y guanina, las cuales forman parte promotora de los genes.

Para que la metilación se produzca de forma adecuada se necesita de la ADN metiltransferasa, que se encarga de establecer y mantener los patrones de metilación y necesita de las proteínas de unión metil-CpG las cuales están involucradas en hacer las marcas de metilación. Un ejemplo de

la importancia del silenciamiento de un gen o grupo de genes es la inactivación del cromosoma X y la impronta de genes, que hace referencia a que una de las copias de genes, materna o paterna, pueda encontrarse completamente silenciada con el fin de tener una expresión monoalélica de ciertos genes y por lo tanto, se observará un patrón de metilación correspondiente al sexo. Si existen anomalías en el silenciamiento de ciertas copias se pueden dar cambios en el fenotipo, lo cual se registra en ciertas enfermedades como en el síndrome de Beckwith Wiedemann.

Este síndrome se da cuando las dos copias del gen IGF2 están activas, es decir el proceso de impronta génica no se dio de forma adecuada al no silenciar la copia materna y por lo tanto, el individuo se caracteriza por la presencia de un alto número de tumores de gran tamaño. Se ha determinado que un alto índice de metilación de genes reguladores del ciclo celular y reparadores de ADN lleva a una mayor frecuencia de la formación de tumores cancerígenos.

De igual forma, si hay una bajo nivel de metilación o hipometilación, también se presentan enfermedades. Estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos para evitar que éstos logren dañar el ADN.(6,14)

Metilación del ADN en el cáncer

La metilación del ADN es un regulador muy importante en la transcripción de los genes. Existe actualmente evidencia, que la metilación aberrante del ADN está asociada con el silenciamiento no programado de los genes y que, cuando estos tienen niveles muy altos de 5-metilcitosina en su región promotora, son silenciados en su transcripción. La metilación del ADN es esencial en el desarrollo embrionario y en las células somáticas. Los patrones de metilación del ADN son en general, transmitidos a las células hijas con gran fidelidad.

Los patrones aberrantes de metilación del ADN han sido asociados con un gran número de enfermedades del ser humano y se han encontrado de dos maneras distintas: hipermetilación e hipometilación, comparado con los estándares normales. La hipermetilación es una de las mayores modificaciones epigenéticas y es responsable de reprimir la transcripción promotora de los genes supresores de tumores. La hipermetilación ocurre cuando las islas CpG de la región promotora están asociadas con la inactivación del gen. La hipometilación también ha sido implicada a través de diferentes mecanismos en el desarrollo y progresión del cáncer.(4,8)

Modificación de histonas

La cromatina está conformada por el nucleosoma, que es una unidad básica conformada por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. En el nucleosoma se enrolla el ADN y por modificaciones post traduccionales se altera la configuración de las histonas, quienes sufren cambios por medio de procesos de acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, isomerización y ubiquitinización de prolinas. Combinaciones específicas en la modificación de las histonas sirven como una especie de código que determina si el gen ha de ser silenciado o expresado y esta es otra forma de cómo se puede dar la regulación génica. (2)

ARN no codificante

Una forma de regulación génica es por medio de los ARN de interferencia (iARN) los cuales no codifican para una proteína en específico pero sus secuencias son complementarias a ADN o ARN codificante e impiden su traducción, esta es una forma de regulación negativa de la expresión a nivel post-transcripcional.

Uno de estos tipos de ARN son los micro ARN de interferencia (miARN) los cuales se unen a secuencias complementarias y degradan el material transcrito impidiendo que se dé la traducción a proteínas. Se ha visto la importancia de este tipo de regulación génica en varios escenarios como: regulación en producción de tumores, efectos del envejecimiento por cambios en la metilación, asociado al estrés por metilación en genes neurales, involucrado en imperfección del desarrollo fetal entre otros.

Todos estos mecanismos epigenéticos juegan un papel fundamental en el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo, como es el caso del desarrollo embrionario, el comportamiento o la diferenciación celular, que si se descontrola puede conducir a cáncer.

La epigenética es la encargada de posibilitar una buena organización de la cromatina en el núcleo celular, regulando la expresión génica en los distintos tejidos y tipos celulares, y manteniendo el patrón correcto de expresión en el momento y lugar adecuados.(10,16).

IMPRONTA GENÓMICA Y HERENCIA EPIGENÉTICA

Impronta genómica

Los procesos de metilación juegan un papel importante en la acción de la impronta genómica. En los vertebrados sólo se ha descubierto este mecanismo en los mamíferos. Según el origen parental los genes pueden ser activados o silenciados. Este proceso afecta el crecimiento prenatal y se ha establecido su importancia en la generación de enfermedades. Durante la gametogénesis se inicia la impronta genómica y por lo tanto es heredada en la fusión de los gametos, siendo reprogramada durante la formación del cigoto que conforma el nuevo individuo. El ejemplo más claro de este mecanismo se da en la regulación de la dosis compensatoria del cromosoma X. Esta reprogramación juega un papel importante en la expresión de los genes de tejidos específicos que si llegan a ser modificados pueden tener consecuencias en el desarrollo adecuado del organismo. Por lo tanto, con un mejor entendimiento de cómo ocurren estos procesos y como son regulados, se puede llegar a entender enfermedades como la preeclampsia, las pérdidas durante la gestación, los fallas que se dan en la reproducción asistida, los problemas asociados con la infertilidad y el cáncer.

Herencia epigenética

La herencia epigenética resulta de la transmisión de información que no depende de secuencias de las bases nitrogenadas del ADN a través de la meiosis o mitosis. La información epigenética modula la expresión de los genes sin alterar la activación y la secuencia del ADN, reconociendo que los patrones de metilación son los mejores estudiados y entendidos como marcadores de

estos fenómenos.

El epigenoma es la información epigenética global de un organismo. Los tres principales tipos de información epigenética son:

•**Metilación de la citosina del ADN** que es un cambio en el ADN, en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por una ADN-5 metiltransferasa. La metilación del ADN ocurre, casi exclusivamente, en dinucleótidos CpG, teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen.

•**Impronta genética o “imprinting”**, que se manifiesta solo en organismos superiores y se refiere a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio en su forma de manifestarse, está generalmente ligado a su origen parental. Un gen imprantado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo “marca” o deja una impronta sobre todos los genes, de acuerdo al sexo del individuo.

•**Modificación de histonas que incluye acetilación, metilación y fosforilación**

También hay que indicar que la célula no puede sintetizar los orgánulos “de novo”; por ello, además de la información que contiene el ADN, una célula necesita información epigenética en forma de al menos una proteína característica en la membrana del orgánulo que se quiera sintetizar. Esta información se transmite desde la membrana del padre a la de la progenie en forma del propio orgánulo.

Sin embargo, al nombrar estos mecanismos, hay que recordar que “indirectamente”, al analizar el origen de cada proceso en sí mismo, están involucrados los genes, como los de la enzima ADN-metiltransferasa e histonas y también, los cambios genéticos, como mutaciones que puedan sufrir estos genes o sobre los genes en que actúan. Del mismo modo, aunque las modificaciones epigenéticas no implican en el proceso un cambio en la secuencia de nucleótidos del ADN, sino que consisten en un cambio en la expresión de los genes, la selección natural a partir del resultado biológico de dicha expresión de genes, actuará sobre el proceso epigenético y sobre el organismo que lo manifiesta. (1,12,14)

EPIGENÉTICA EN EL DESARROLLO Y PLASTICIDAD FENOTÍPICA

Efectos dependientes de temperatura: la actividad enzimática depende de la temperatura, pues sus cambios pueden afectar a la manera en que las proteínas se pliegan, y por lo tanto alterar su interacción con otros compuestos. (6). Como el fenotipo depende de la actividad de muchas enzimas y de sus interacciones con proteínas en general, las alteraciones en la temperatura pueden resultar en cambios en el fenotipo

Efectos dependientes de la nutrición: la comida contiene elementos químicos que pueden inducir cambios fenotípicos.

Biomarcadores epigenéticos

La palabra biomarcador hace referencia a cualquier tipo de variación que ocurra en el material genético, y por lo tanto, es posible su detección en el organismo que porte dicho cambio. Los primeros marcadores se basaban en los conceptos de la genética tradicional, de tal forma que mediante sistemas polimórficos detectan las variantes alélicas que llevan a un cambio en el fenotipo, detectando moléculas que se relacionan con un estado particular de activación o inactivación de un gen. Mediante este proceso se identifica una alta cantidad de moléculas de metilo, lo cual indica un estado de inactivación del gen.

Con la incorporación de técnicas moleculares, se crearon biomarcadores por medio de SNPs, indels, RFLPs y microsatélites. Para que un marcador sea considerado elegible, debe requerir de una mínima cantidad de la muestra y debe permitir la identificación de diferencias significativas entre un estado normal y un estado de cambios epigenéticos que pueden desarrollarse en una enfermedad.

Basándose en este concepto, existe un tipo de marcadores que usan como muestra fluidos corporales y miden la concentración de ciertos metabolitos presentes, que se relacionan con cambios epigenéticos que pueden generar la formación de cáncer. Para la detección de los cambios neoplásicos, se usa con mayor frecuencia las modificaciones epigenéticas del promotor de los genes involucrados en la inhibición de kinasas dependientes de ciclinas p15, p16 y RASSF1A. Estos sirven como marcadores para la detección temprana de carcinomas hepatocelulares, mediante la identificación de secuencias metiladas de los genes mencionados.

Generación de enfermedades

El conocimiento de estos fenómenos ha permitido que se den avances en terapias génicas. Se ha estado trabajando en revertir el silenciamiento de genes. Este trabajo se hizo en ratones con el Síndrome de Rett que al ser tratados recuperaron su capacidad de producir niveles normales de la proteína MeCP2, disminuyendo así los signos de autismo que presentaban antes del tratamiento.

Un factor clave en este campo es la herencia de la marcación epigenética de una generación a otra, lo que permite aumentar el éxito de las terapias génicas. Si los cambios estructurales de la cromatina pueden ser determinados en gran medida por los factores ambientales y esto puede ser heredable, serían importantes en la expresión adaptativa según el ambiente. Estos descubrimientos han llevado a considerar no sólo la expresión de los genes, sino también la manera en que puede ser modificada por factores ambientales.

La regulación epigenética se hace por medio de cambios estructurales, como es la adición de metilos, que pueden llevar a que se den alteraciones en los lugares de acción de enzimas y como resultado, se pueden tener pérdidas en la estabilidad de dichas regiones, que se vuelven más sensibles a que en ellas se den variaciones cromosómicas o que se llegue a transformar la célula por pérdidas en el mecanismo de control de crecimiento o por activación de la apoptosis, lo que

puede resultar en cambios en el fenotipo y una alta posibilidad del desarrollo de enfermedades. (8,17)

EPIGENÉTICA, CÁNCER Y LA SEÑALIZACIÓN NOTCH

La ruta de señalización Notch está involucrada tanto en el desarrollo como en la renovación de tejidos, por lo que se ha planteado el papel ideal que juega ésta vía de transducción en la proliferación del cáncer. Recientemente se han desarrollado estudios en la *Drosophila* que han permitido comprender mejor la relación de Notch con la formación de tumores.

Notch es importante ya que tiene un papel en la determinación de destinos celulares, proliferación, apoptosis, diferenciación, migración y desarrollo celular, por lo que con el estudio de la *Drosophila* se determinó que los receptores de Notch en los mamíferos y los ligandos de Delta están involucrados en la formación de tumores. Una activación aberrante del receptor Notch1 se relaciona con el 50% de los tipos de leucemia linfoblástica aguda de células T.

Si se inactiva la vía de transducción de Notch se incrementa la formación de tumores, ya que se ha visto que en ciertos contextos, Notch puede ser un supresor de tumores. Sin embargo, aún no se tiene un entendimiento claro de cómo in vivo Notch actúa en la formación del cáncer. Por esta razón, los estudios se están enfocando en la identificación de los oncogenes y los supresores tumorales que interactúan con las vías de Notch. Con un mejor entendimiento de este tema y si se comprueba que los silenciamientos epigenéticos aumentan la formación de tumores, se pueden plantear terapias epigenéticas para combatir el cáncer.

La epigenética del cáncer es un área de investigación que continúa facilitando la comprensión de la patogénesis molecular de ésta patología y la identificación de nuevas alternativas terapéuticas. Estas investigaciones se han basado en el descubrimiento de biomarcadores que faciliten el diagnóstico y el conocimiento del cáncer y así, se ha encontrado que las enzimas ADN-metiltransferasa y histona-deacetilasa son muy efectivas en el diagnóstico oncológico y un conocimiento aún más específico acerca de ellas, ayudaría a la supresión de tumores cancerígenos. (12,16)

Posibles problemas con la reproducción asistida

Muchos de los cambios epigenéticos son producto de la exposición al ambiente. En el caso de la reproducción asistida se ha generado la duda de si el tiempo de exposición al medio de cultivo puede implicar un efecto en los procesos de regulación epigenética.

Dado que la etapa de desarrollo del embrión es un momento crítico en el cual se dan muchos cambios epigenéticos, como la alta tasa de desmetilación para borrar las marcas epigenéticas de los parentales, el ambiente juega un papel importante hasta el punto que puede cambiar estos patrones.

Durante la embriogénesis, después de borrarse la impronta de los padres, se forma un patrón de metilación de novo, el cual permite que se dé la diferenciación de tejidos. Si este proceso no se da de forma adecuada, se pueden presentar enfermedades en el individuo o posibles proble-

mas durante el embarazo, que pueden llevar a la pérdida del embrión. Es por esto que se debe considerar que la exposición a un medio artificial puede llegar a tener un potencial toxicológico, impidiendo que se den los patrones de regulación adecuados.

Aunque un gran porcentaje de niños nacidos por técnicas de fertilización asistida presentan un desarrollo y crecimiento normal, se ha observado que hay una tendencia mayor que en la población general, a que algunos presenten un bajo peso al nacer, así como un aumento de tres a seis veces en la ocurrencia de los síndromes Beckwith-Wiedemann y Angelman.

Aún no hay un conocimiento claro en los humanos de cómo los distintos factores de la fecundación in vitro donde se forman los embriones, puedan tener o tengan un efecto importante en el desarrollo de los mismos. En embriones de ratón sí se han observado cambios en la impronta epigenética.

Programación fetal y epigenética

Existen diversos factores intrauterinos implicados en el desarrollo del individuo durante la vida fetal y neonatal que dan lugar al concepto de “programación fetal” y expresión de enfermedades en la etapa adulta. La nutrición materna y la restricción del crecimiento intrauterino son factores de riesgo para padecer diabetes mellitus tipo 2, obesidad, cardiopatía coronaria e hipertensión. También, los mecanismos epigenéticos que interactúan con la expresión de genes durante el desarrollo intrauterino, son capaces de establecer los puntos de referencia de los procesos fisiológicos que regularán las funciones orgánicas en el adulto.

El mayor descubrimiento en los últimos 15 años dentro la teratología, fue conocer las deficiencias en la alimentación materna que originaban mayor riesgo de malformaciones en el feto, como la carencia de ácido fólico y los defectos del tubo neural, como la anencefalia y la espina bifida; además, que el consumo de esta vitamina antes y durante el embarazo prevenía hasta 85% de los defectos. Ese descubrimiento demostró la importancia de la nutrición en esta etapa, para que ocurriera un desarrollo embrionario-fetal normal.

En las últimas décadas diversas áreas de investigación han sugerido que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Actualmente se conocen nuevos factores que interactúan con la expresión de genes in útero y establecen patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. Algunos no sólo influyen en el sujeto sino también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras. Se piensa que los estímulos o agresiones en las etapas tempranas de la vida originan consecuencias permanentes, lo cual en el campo de la biología del desarrollo se denomina programación. El estímulo puede originarse por medios endógenos (señalización hormonal) o exógenos (medio ambiente).

La primera prueba de la programación se obtuvo hace más de 100 años, cuando se confirmó el periodo crítico de impronta en las aves. (1,7,17) Un factor importante de programación ambiental es la nutrición. Durante la vida fetal e infancia temprana la nutrición puede inducir

efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos, como la hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad.

La inducción de diferentes fenotipos, mediante las variaciones ambientales en etapas tempranas de la vida, incluida la nutrición, se asocia con diversos grados de enfermedad metabólica. La inducción de cambios persistentes en la función y estructura de los tejidos, por diferencias ambientales en la vida temprana, produce alteraciones permanentes en la regulación de la transcripción de genes.

Diversos estudios epidemiológicos en modelos humanos y animales indican que durante los periodos críticos del desarrollo pre y posnatal, distintos estímulos ambientales influyen en las vías del desarrollo, los cuales inducen cambios permanentes en el metabolismo y la susceptibilidad para sufrir enfermedades crónicas.

La hipótesis de Barker (2) señala que ciertas estructuras y funciones de los órganos realizan una programación durante la vida embrionaria y fetal que determina los puntos de referencia que regularán las respuestas fisiológicas y metabólicas en la etapa adulta. El efecto de la programación a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades en la vida adulta.

Barker (2) demostró que las alteraciones nutricionales durante el embarazo favorecen la incidencia en el peso bajo o alto al nacer, promoviendo grupos de elevado riesgo para desarrollar componentes del Síndrome Metabólico (SM) y resistencia a la insulina (RI), los que a su vez tienen clara tendencia para generar enfermedades cardiovasculares y diabetes que suelen aparecer durante la niñez, la adolescencia y aún en épocas más tardías de la vida.

Nutrición materna y riesgo de enfermedades del adulto

La alteración en la disponibilidad de nutrientes durante el embarazo resulta en adaptación en el desarrollo fetal, lo cual se realiza mediante ajustes hormonales por el embrión y el feto para restablecer los puntos de referencia, de manera que el recién nacido esté mejor preparado para un ambiente adverso, como la desnutrición. Sin embargo, el adecuado aporte nutricional durante la etapa posnatal, que permita la aceleración del crecimiento, puede originar alteraciones metabólicas que lo hagan susceptible a funciones fisiológicas aberrantes y enfermedades en la etapa adulta.

La adaptación epigenética es la capacidad de los organismos en su etapa de organización e inmadurez para ajustar las características de su desarrollo a las necesidades impuestas por el medio, generando cambios que tienen efecto duradero y que pueden manifestarse en etapas posteriores de la vida, a través de mecanismos de ajuste como la acomodación y la plasticidad.

La acomodación es una modificación reversible en la composición de los tejidos y en su metabolismo, mientras que la plasticidad, se relaciona íntimamente con el fenómeno de la programación metabólica precoz y es una adaptación funcional o estructural permanente, que se

genera cuando un estímulo o agresión actúa en un periodo sensible de la vida, produciendo un giro en la actividad de expresión de un organismo.

Los cambios que se producen en el crecimiento y en el metabolismo de nutrientes durante la vida fetal representan una plasticidad adaptativa, de modo que el feto recibe según el ambiente en que se desenvuelve, una información que lo prepara para la vida posnatal mediante el desarrollo de una verdadera adaptación. Si por el contrario a esa información de escasez, se lo ubica luego del nacimiento en un ambiente de abundancia, se generan las condiciones para la aparición de trastornos crónicos como, obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, síndrome metabólico, ovario poliquístico, etc.

La plasticidad durante el desarrollo implica, por tanto, que un mismo genotipo pueda expresarse mediante distintos fenotipos, según predominen diferentes condiciones ambientales. De este modo, se proporciona a las especies un mecanismo más rápido de adaptación en respuesta al cambio ambiental, que si únicamente se apoyaran en los procesos genéticos clásicos. Por esta razón, está suficientemente claro que aunque el potencial de crecimiento intrauterino está determinado por el genoma, su factor condicionante es el ambiente hormonal y nutritivo en el que se encuentra inmerso el feto. En consecuencia, un ambiente desfavorable provocará secuelas a corto y largo plazo que podrán ser distintas para cada órgano y sistema en relación a la edad gestacional en que acontecen.

Varios autores, como Avila (1), Mardones (11), Cardona (4), Mayen (13) y Salamanca (17), señalan la relación epigenética con una mayor incidencia de patologías inmunológicas, lo que abre un campo muy importante de investigación para muchas enfermedades cuyo origen está todavía incierto. Al respecto, se ha presentado evidencia epidemiológica y experimental que vincula la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y algunas enfermedades crónicas de origen inmunológico, con el crecimiento y estado nutricional intrauterino.

A esta adaptación que se la denomina programación y se produce durante el desarrollo fetal de los niños, que enfrentan en su etapa gestacional procesos hemodinámicos de restricción, se adjuntan las consecuencias metabólicas de origen, que luego trascienden durante la infancia y la niñez temprana determinando predisposición a patologías vasculares, endocrinas o metabólicas que inducen sobrepeso y obesidad y se hallan ligadas a los patrones de crecimiento desde el embarazo hasta la niñez.

El crecimiento y el desarrollo intrauterino están determinados además por la capacidad del feto para utilizar los nutrientes, que en ocasiones depende de la función trofoblástica, ya que la insuficiencia placentaria ocasionada por el inadecuado desarrollo de su lecho vascular produce lentitud e infartos en el tejido de este órgano, reduciendo la masa de las zonas funcionantes y causando disminución en el crecimiento fetal, por carencia en el aporte de oxígeno y nutrientes. Estos neonatos generan un desarrollo compensador, definido como una aceleración del ritmo de crecimiento que continúa hasta alcanzar patrones normales, lo que es propio de muchos niños nacidos con bajo peso para su edad gestacional y que en el desarrollo de la primera infancia incrementan su peso con un mayor índice de masa corporal, resistencia a la insulina y cifras

más altas de tensión arterial en especial durante la adolescencia, cuando son comparados con aquellos de su misma edad que no presentaron bajo peso al nacimiento.

El desarrollo recuperador puede influir a largo plazo en la regulación metabólica al favorecer la aparición de obesidad durante la vida adulta. Los niños sometidos a desnutrición intrauterina pueden presentar un rápido crecimiento recuperador posnatal como un mecanismo compensador de la inhibición previa durante su crecimiento fetal.

El medio ambiente en el que se encuentran el feto y la madre, altera en forma irrevocable el resto de la vida del nuevo individuo y algunas de esas limitaciones adquiridas se transmiten a los hijos y con frecuencia también a los hijos de ellos, concepto que en los últimos diez años resulta ser el soporte básico de la epigenética, que estudia los cambios heredables en la función génica que se producen sin variación en la secuencia del ADN y que aplicados a la salud materna, fetal, neonatal e infantil, registran resultados que demuestran que el desarrollo gestacional tiene efectos insospechados en el largo plazo, porque es en esa etapa en la que el organismo humano se programa para la vida adulta y sus mecanismos generadores se desencadenan con la reducción del número de células en áreas claves durante el periodo embrionario y fetal.

Varios estudios epidemiológicos y algunos experimentales, sugieren que los efectos de la programación fetal no se limitan exclusivamente a la primera generación y que esos mecanismos epigenéticos, son los responsables de la herencia transgeneracional no genómica, que son relativamente estables y hereditarias y coinciden, en señalar que estos cambios se relacionan a las características de la nutrición desde la época preconcepcional y durante el embarazo, dando posteriormente origen a enfermedades crónicas del adulto. Pero en los casos en que el fenotipo de esterilidad está marcado, este factor se transfiere a través de la línea germinal a las siguientes generaciones, dando lugar a cambios heredables provenientes de la expresión génica sin modificaciones de la secuencia de ADN. (2,7,16)

La relación entre pobreza y desnutrición aumenta la morbilidad y mortalidad infantil. Los neonatos con peso menor de 2,500 g al nacimiento tenían 7.5 más veces de padecer diabetes o intolerancia a la glucosa, en comparación con los que pesaron más 4,000 g. Lo anterior dio lugar a la teoría del genotipo-fenotipo ahorrador. (1,3,12,14)

El período periconcepcional es particularmente importante en la regulación epigenética, razón por la cual la nutrición de la mujer antes y durante el embarazo, es fundamental para la salud fetal y posnatal.

La placenta es un órgano activo capaz de realizar ajustes moleculares y metabólicos como respuesta a los factores de estrés materno, entre ellos la nutrición materna. La dieta de la madre modifica la expresión de genes en la placenta, que son importantes para el crecimiento y desarrollo del feto.

Se requiere mejor valoración y seguimiento del estado de micronutrientes y la dieta materna, para promover una alimentación balanceada y la suplementación que no exceda los límites su-

periores de efectos adversos, con el fin de mejorar la nutrición de la mujer durante su edad reproductiva.

El retraso en el crecimiento intrauterino por crecimiento fetal deficiente o prematuridad, se asocia con riesgo elevado de padecer síndrome metabólico (dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión), diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la etapa adulta. Los mecanismos del fenómeno, en el origen fetal o la programación de enfermedades, permanecen en estudio.

Los mecanismos biológicos subyacentes de esta hipótesis no son bien entendidos, la regulación epigenética durante el desarrollo y su asociación entre desregulación y enfermedades en el humano, apoyan la hipótesis de los mecanismos epigenéticos implicados en este proceso.

Cada tipo celular diferenciado tiene su propia firma epigenética, que refleja su genotipo, antecedentes de desarrollo e influencias ambientales y al final señala el fenotipo de la célula y el organismo. Algunas células tienen amplia reprogramación epigenética durante la vida fetal. El tratamiento adecuado o inadecuado en estos periodos puede causar efectos adversos a corto y largo plazo en el recién nacido y su progenie.

Desde las etapas tempranas del desarrollo suceden modificaciones covalentes en el ADN y sus proteínas relacionadas, que determinan los patrones de linaje específicos de la expresión génica y por tanto, representan los mecanismos más importantes mediante los que los factores ambientales pueden influir sobre el desarrollo durante la vida.

La metilación del ADN es el principal regulador epigenético del genoma, ya que regula aspectos cruciales de su función. En células somáticas diferenciadas, los patrones de metilación genómica son estables y heredables; sin embargo, en los mamíferos existen por lo menos dos periodos del desarrollo, como son, la etapa de células germinales y la época de embriones en periodo de preimplantación, en los que dichos patrones reprograman todo el genoma para originar células con amplio potencial de desarrollo.

La reprogramación epigenética de las células germinales y embriones tempranos afecta la impronta genómica y parece establecer la totipotencia nuclear en el desarrollo normal. En los animales clonados en cambio se registra eliminación de la información epigenética adquirida.

La metilación del ADN es una de las modificaciones epigenéticas mejor estudiadas en los organismos uni y multicelulares. En los mamíferos y otros vertebrados, la metilación ocurre principalmente, en el dinucleótido simétrico CpG. La metilación simétrica y el descubrimiento del ADN-metiltransferasas (Dnmt), en concreto la Dnmt1, sugieren un mecanismo de mantenimiento en los patrones específicos de metilación del genoma. Los patrones impuestos en el genoma, en puntos definidos durante el desarrollo en células precursoras, se mantienen por la Dnmt1 y originan programas predeterminados de expresión génica durante el desarrollo en la descendencia de células precursoras, lo que explica por qué los patrones de diferenciación se

mantienen por poblaciones celulares, mientras que los eventos específicos de desmetilación en tejidos diferenciados pueden causar cambios posteriores.

Se han demostrado efectos de metilación en la expresión de genes específicos in vivo, particularmente los improntados, pero aún no es claro si está implicada en el control de la expresión génica durante el desarrollo normal. Aunque se han detectado enzimas que metilan ADN de novo (Dnmt3a y Dnmt3b), se desconoce cómo se establecen los patrones específicos de metilación en el genoma.

Se han sugerido mecanismos para la desmetilación, aunque no se han detectado enzimas que realicen esta función. La metilación anormal, como la producida por abolición de genes de metilasas, provocan alteraciones en todo el genoma que resultan en mortalidad embrionaria o defectos en el desarrollo; sin embargo, aún se desconocen sus bases en el desarrollo anormal. La hipo e hipermetilación se han asociado con el cáncer.

El bajo peso al nacimiento, en especial cuando es seguido de un crecimiento acelerado durante la infancia y gran adiposidad central en la etapa adulta, es un factor de riesgo para sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Estas observaciones proporcionan las bases para la hipótesis de programación y significan un reto para descubrir cuáles son los mecanismos que registran, recuerdan y posteriormente revelan, en una etapa posterior de la vida, las deficiencias nutricionales recibidas durante la gestación.

La programación fetal implica funciones de plasticidad durante el desarrollo (respuesta a señales ambientales y nutricionales) y etapas tempranas de la vida, y sus efectos adversos en la vida adulta (riesgo cardiovascular, enfermedades de la conducta).

Aunque los primeros estudios se relacionaron con crecimiento fetal deficiente, se ha demostrado que las señales ambientales producen efectos adversos independientes del crecimiento. Los efectos adversos a largo plazo reflejan desigualdad entre las condiciones ambientales tempranas (fetales y neonatales) y a las que se enfrenta el individuo en etapas posteriores de la vida. (17,19) Los mecanismos subyacentes a este riesgo no se conocen, pero los estudios experimentales en roedores y humanos sugieren que los cambios epigenéticos, en los genes reguladores y los relacionados con el crecimiento, tiene función importante en la programación fetal.

Se están realizando esfuerzos por desarrollar medicamentos que restauren los cambios epigenéticos, en especial bloqueando la metilación del ADN en las células cancerígenas y estimulando los genes que detienen el desarrollo tumoral. También se desarrollan pruebas de diagnóstico de los cánceres de mama y próstata basándose en la epigenética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila D., Mardones F., Cardona A., Rodriguez M., Karchmer S.: Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:166
 2. Barker D, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989; 298 (6673), 564-567.
-

3. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* (2009) 23:781-783.
4. Cardona A., Romero S., Esquivel J.: Programacion fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 192-200
5. Dawson, M.A., Kouzarides T., Huntly J.P.: Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med*, (2012) 367:647-657
6. Epigenética, mucho más que genes, ADC Murcia (2014)
7. García-Giménez J.L. Epigenética. La gramática del código genético: *J. Feelsynopsis* (2012) 4:34-38.
8. Geutjes E, Bajpe P, Bernardis R. Targeting the epigenome for treatment of cancer. *Oncogene* (2012) 31: 3827-3844
9. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: moving from biological concepts to interventions and policy. *Int J Gynaecol Obstet*. (2011) 115 Suppl 1:S3-5
10. Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. *Placenta*. (2012) 33 Suppl.
11. Mardones F. Origen temprano de las enfermedades crónicas: Implicancias en Pediatría. Capítulo 9. Parte I: Pediatría integral y familia en la comunidad. *Meneghello Pediatría*, 6ª Edición. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A, eds. Buenos Aires: Editorial Panamericana, (2013) 45-51.
12. Martino D, Prescott S: Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease: *Chest* (2011) 139:3
13. Mayen D. Programacion fetal. En: Avila D., Fescina R., Romero R. Obstetricia y Perinatología. Libro homenaje al Prof Dr Samuel Karchmer. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2013) 418-421
14. Pacora P, Ticona M., Huanco D.: Factores estresantes y consecuencias de la restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Latin Perinat*. (2015) 18:26
15. Pacora P, Nuñez R., Huanco D., Ticona M., Moreira M., Gonzalez V.: Medicina fetal: medicina del ser humano antes de nacer. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:86
16. Prentice A. Impact of early nutrition on later chronic disease outcomes epidemiological studies. In: *The influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life* (ed. Prentice A). Stationery Office Limited: London (2011) pp. 57-79.
17. Salamanca A. Fernandez P.: Medicina Lamarckiana. Epigenetica y origen intrauterino de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 663-672
18. Salazar D., Avila D. Inmunología perinatal. *Rev Latin Perinat* (2014) 17:288
19. Shirodkar AV, Marsden PA. Epigenetics in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2011;26(3):209-215.

INFLUENCIA DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN LA EPIGENÉTICA Y PROGRAMACIÓN FETAL

Dra. Amira Alkourdi Martínez

Dra. Susana Ruiz Durán

Dra. Francisca Hurtado Sánchez

Dr. Alberto Puertas Prieto

Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves.
Universidad de Granada. Granada. España

INTRODUCCIÓN

Existe gran interés en comprender el papel de los mecanismos epigenéticos en la regulación y la determinación a nivel celular de las enfermedades, sobre todo en aquellas con etiología aun desconocida. Estudios recientes sugieren que la enfermedad puede verse influenciada por el medio ambiente a través de dichos mecanismos epigenéticos [1-3] en la vida intraútero y neonatal, concepto que se contrapone, con las hasta ahora, extendidas y aceptadas leyes mendelianas. [4]

A principio de la década de los 40's, el término epigenética fue introducido por primera vez por el biólogo Conrad Waddington, quien describió los mecanismos que determinan el destino celular y la diferenciación durante el desarrollo. Este concepto surgió para describir cómo una compleja red de genes y las interacciones gen-ambiente provocaron el fenotipo en un contexto evolutivo. Holliday, relacionó el término epigenética con la capacidad de la metilación del ADN para modular la actividad génica. Así, la definición de epigenética comenzó a incluir cualquier mecanismo con la capacidad de modular la actividad del gen sin cambios en la secuencia del ADN. Estas modificaciones epigenéticas en el genoma de un individuo, incluyen pero no se limitan, a tres mecanismos comúnmente estudiados: metilación del ADN, modificación de histonas y expresión de ARN no codificante [4]. Si bien tales marcas son generalmente estables y hereditarias, existe la posibilidad de que las modificaciones epigenéticas sean reversibles, como se demuestra durante las etapas críticas del desarrollo fetal, a medida que se agregan y eliminan las etiquetas epigenéticas [5]. Los cambios en el epigenoma también pueden ser inducidos por el medio ambiente, dando como resultado cambios fisiológicos anormales [6]. Las modificaciones epigenéticas estables están implicadas en la enfermedad de inicio en el adulto, como el cáncer, trastornos del desarrollo neurológico/neurodegenerativos y trastornos autoinmunes [7] entre otros, y también tienen el potencial de ser de naturaleza transgeneracional [8]. La estabilidad de las alteraciones epigenéticas y su relación con los resultados de salud posteriores de la vida todavía están bajo estudio [9].

La investigación actual ha demostrado que las modificaciones epigenéticas pueden ser inducidas por la exposición a contaminantes ambientales, como metales tóxicos, tabaquismo, radiación entre otros. Tales modificaciones se han relacionado con los resultados de salud posteriores de la vida, incluidos los cánceres, patología cardíaca, renal y afecciones neurológicas [4].

Mientras que la investigación continúa sobre la estabilidad de las alteraciones epigenéticas aso-

ciadas con contaminantes ambientales y su asociación negativa para la salud, también se ha predicho que tal reversibilidad puede proporcionar la oportunidad de objetivos terapéuticos para la prevención de enfermedades tras la exposición ambiental [4].

CÓMO LO DEFINIMOS Y CÓMO FUNCIONA

La impresión genómica es un mecanismo epigenético que da como resultado la expresión monoalélica de un subconjunto de genes en una forma parental de origen. Estos genes haploides son altamente activos en la placenta y están funcionalmente implicados en el desarrollo correcto del feto. Junto a esto, las marcas epigenéticas que regulan los patrones de expresión impresos se establecen tempranamente en el desarrollo y hacen que la impresión genómica sea un biomarcador potencialmente útil para los factores ambientales, especialmente durante el periodo intrauterino o en las primeras etapas de desarrollo, determinando el estado de salud del niño y del adulto.

Los genes impresos son vulnerables a la perturbación genética y se han relacionado con resultados de salud adversos. Como los genes impresos se expresan de forma monoalélica con una de las copias del gen silenciado de una manera dependiente de los padres de origen, solo una copia es funcional, y como resultado, las mutaciones o alteraciones epigenéticas en un alelo que normalmente tendrían un impacto mínimo para un gen expresado bialélicamente pueden conducir a consecuencias perjudiciales para un gen impreso. Como es una parte crítica del epigenoma, la herencia y la manifestación de los rasgos asociados con los genes impresos se regula a través de marcas epigenéticas. El término “imprintome” se acuñó por primera vez para describir un conjunto de “elementos reguladores de impresión de acción cis”. Este término se refiere a los mecanismos necesarios para modificar la expresión, incluida la metilación del ADN y la modificación de histonas, que son dos mecanismos que están establecidos como necesarios para el mantenimiento adecuado de la expresión génica impresa. La impronta es vulnerable al medio ambiente y puede ser modificada por una gran cantidad de sustancias químicas y contaminantes ambientales [10].

En definitiva, no se trata de otra cosa que de modificaciones que se transmiten a generaciones subsiguientes, cambios heredables en la función génica que son responsables de algunos tipos de enfermedades, algunas de ellas de las que no conocemos su origen, por lo que la aplicación de estas nociones a la prevención y eventual tratamiento podrían tener enormes implicaciones en salud pública.

FACTORES AMBIENTALES RELACIONADOS

Actualmente se estima que los contaminantes ambientales son responsables de casi cinco millones de muertes y más de ochenta millones de años de vida ajustados por incapacidad (AVISA) a nivel mundial, y están involucrados entre el 13% y 37% de la carga mundial de enfermedades. Los metales tóxicos representan algunos de los contaminantes de mayor prioridad según lo determinado por la Agencia de Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) [11].

En las últimas décadas diversas áreas de investigación han sugerido que los factores implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida

adulta, y que los cambios metabólicos ocurridos intraútero pueden establecer patrones fisiológicos y estructurales a largo plazo, que «programan» la salud a posteriori. [12]

Estos cambios heredables en la función génica que se producen sin variación en la secuencia del ADN tras las interacciones genético-ambientales durante el desarrollo fetal, programan la vida adulta con efectos insospechados a largo plazo, luego de los cambios que ocurren en el DNA, incluso cuando el desencadenante inicial ha desaparecido. [13]

Se ha prestado una atención creciente a los posibles efectos reproductivos y no reproductivos de las exposiciones preconcepcionales y prenatales a una alta variedad de agentes ambientales tóxicos. Tanto el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) como la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) insisten en la necesidad de identificar y reducir las exposiciones a esta multitud de agentes ambientales y abordar las consecuencias de tales exposiciones, que pueden afectar desproporcionadamente a los vulnerables y poblaciones subatendidas [14]

Nutrición materna

El estado de la nutrición materna es determinante durante el desarrollo fetal. Estudios epidemiológicos sobre la hambruna ocurrida en Holanda abordan el papel de la restricción dietética en períodos de gestación y los resultados de salud de la descendencia. Se examinó el efecto del hambre sobre los niveles de metilación de 15 loci impresos, metilación de INSIGF y ABCA1, comprobando que aquellos individuos expuestos periconcepcionalmente durante etapas tempranas del embarazo, comparados respecto a la alteración de su expresión génica con individuos expuestos a hambrunas en etapas más avanzadas de gestación, se registró que este cambio permanecía incluso 60 años después. Los estudios en animales también han sugerido una susceptibilidad variable debido a la dieta que depende de la ventana de gestación. En una investigación centrada en el impacto de la restricción dietética sobre la activación suprarrenal fetal en ovejas, se observaron cambios en la expresión suprarrenal de Igf2 e Igf2r cuando la restricción abarcó el período periconcepcional y preimplantacional, pero no se observaron cambios en la expresión de estos genes impresos cuando la exposición ocurrió únicamente en el período de preimplantación. Además de la restricción general de los alimentos, también existe interés en el papel de los componentes dietéticos específicos, con énfasis en los suplementos de nutrientes que se sabe que están implicados en el metabolismo del grupo metilo, incluyendo folato, betaína y vitaminas B6 y B1240. Contrariamente a los hallazgos de evaluaciones centradas en la restricción alimentaria general, un estudio epidemiológico que investigó el impacto de la ingesta de folatos en ciertos loci impresos observó una mayor metilación de IGF2 y una menor metilación de PEG3 cuando el consumo de folato se limitó a 12 semanas después de la concepción. No se observó asociación entre la suplementación con folato y la metilación de los loci seleccionados cuando la ventana de análisis se restringió al período periconcepcional o al inicio del embarazo [15].

Alcohol

El alcohol es un teratógeno conocido que se halla relacionado con el síndrome de alcoholismo fetal. Varios estudios centrados en la identificación de los objetivos genéticos, susceptibles a la exposición, responsables de los fenotipos de desarrollo asociados, han informado sobre el papel

de los genes impresos como posibles mediadores. Estos estudios variaron según la administración de dosis y ventana de la exposición al alcohol. Se observó hipometilación en el esperma de ratones expuestos por vía oral a etanol de 0,5 mg / kg / día durante los días gestacionales 10-1842, así como los expuestos por vía oral antes del apareamiento. En el caso de ratones hembra que fueron expuestas oralmente a 7 g / kg / día 7 días antes del apareamiento hasta 15-17 días después del apareamiento, la expresión de Ndn se reguló positivamente en las células progenitoras neurales de los embriones. Estas modificaciones fueron demostradas, sin poder relacionarlas con el efecto a largo plazo que podían provocar. [16]

Bisfenol A (BPA)

El BPA es un plastificante que por mucho tiempo se sospechó que era un agente disruptor endocrino y uno de los contaminantes orgánicos más comunes. El papel de la exposición al BPA en la impresión durante el desarrollo difieren en la administración, la dosis y el momento de la exposición dependiendo de los factores a analizar. El impacto que el BPA ejerce sobre la impronta y el fenotipo es temporal y espacialmente específico. En un estudio que examinó el impacto de la exposición al BPA en la impresión en tejidos placentarios y embrionarios en un modelo de ratón, se observó un mayor número de errores de impresión en la placenta que en el cuerpo embrionario. Además, se pudo observar un impacto en la impresión a dosis más bajas en la placenta que en el embrión, lo que sugiere que los tejidos placentarios son más sensibles a las exposiciones que el propio embrión. La ventana de exposición también determinó el efecto sobre la impresión. En un estudio en modelo de ratón donde la ventana de exposición se estableció en 8.5-12.5 días después del coito, se observó pérdida de impronta (LOI) en solo 2 de 39 genes analizados, Slc22a18 y Rtl / Trl1as, en varios tejidos embrionarios [16]. De manera similar, en el estudio de Susiarjo et al., Cuando la exposición se estableció en días embrionarios 5.5-12.5, no se observó LOI diferencial en ninguno de los 5 genes analizados, que incluyeron varios genes analizados en el estudio de Kang et al. Sin embargo, cuando la exposición abarcó desde 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 9.5 embrionario, se observó LOI en varios genes, incluidos Snrpn, Igf2 y Kcnq1ot1, en tejidos placentarios y embrionarios [16].

Tabaco

Al igual que el alcohol, el tabaco es un teratógeno conocido, y el impacto de su exposición en el feto es motivo de constante preocupación. El tabaquismo durante el embarazo ha sido uno de los factores ambientales con resultados más adversos durante el embarazo. Fumar cigarrillos durante el embarazo continúa siendo un problema importante de salud pública, asociándose de forma directa con bajo peso al nacer (<2500 g). [17]

Aunque pocos estudios han analizado específicamente el impacto de la exposición al tabaco en la vida intraútero sobre las aberraciones de impresión génica, se han identificado diferentes niveles de metilación en genes impresos en estudios de asociación del epigenoma. En un análisis realizado en el estudio de cohortes materno-infantil noruego MoBa para evaluar el impacto del tabaquismo materno sobre los niveles de metilación en la sangre del cordón, múltiples sitios CpG relacionados con GFII mostraron una relación inversa con los niveles maternos de cotinina [18]. Además, los bebés de fumadores activos tenían niveles de metilación significativamente

más altos de los sitios CpG relacionados con MEG3 medidos en el ADN de la sangre que los bebés no fumadores / fumadores pasivos / infrecuentes. También se observó que los sitios MEG3 identificados eran nominalmente significativos en el estudio MoBa47 [19].

Metales

Los metales tóxicos representan algunos de los contaminantes de mayor prioridad según la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). En cuanto a metales como el plomo han surgido nuevos hallazgos y controversias con respecto a los efectos relacionados con la dosis en los resultados reproductivos y del desarrollo. Los bajos niveles de exposición al plomo se han asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo, datos que se confirmaron en un estudio de casos y controles en el que las mujeres que fueron seguidas prospectivamente durante el embarazo tenían una odds ratio de aborto espontáneo de 1,8 (IC del 95%: 1,1-3,1) por cada aumento de 5 mcg/dL en el nivel de plomo en sangre (rango 5 a 20 mcg / dL). [4]

El deterioro del desarrollo cognitivo se ha demostrado en niños con bajos niveles de exposición prenatal al plomo [18]. La evaluación de la exposición en estos estudios prenatales midió el plomo en la sangre del cordón umbilical o la sangre materna en varios puntos durante el embarazo o el parto. Un estudio de la exposición al plomo fetal en cada etapa del embarazo demostró que el efecto adverso del plomo sobre el neurodesarrollo es más pronunciado a partir de las exposiciones durante el primer trimestre, medido por el plasma materno o los niveles de plomo en la sangre [19]. La evaluación del estado de desarrollo a los 2 años de edad en determinados estudios demostró una asociación adversa entre los niveles de plomo y manganeso y el neurodesarrollo, con un potencial efecto interactivo, siendo la administración de suplementos de calcio en la madre una estrategia terapéutica para reducir los niveles de plomo en la sangre materna. [20]

Otros disruptores endocrinos como los compuestos perfluorados (PFC) están muy extendidos en la población general, con vidas medias prolongadas en suero humano y capacidad de atravesar la placenta humana. Los PFC, que incluyen sulfonato de perfluorooctano (PFOS) y perfluorooctanoato (PFOA), se han asociado con aneuploidía de esperma y fragmentación de ADN de esperma, reducción de la fecundidad y disminución del peso promedio al nacer.

Fármacos antineoplásicos y esterilizantes

A pesar de las recomendaciones del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional para el manejo seguro de fármacos antineoplásicos [21], algunos estudios han demostrado contaminación en el lugar de trabajo. Un estudio que recopiló datos sobre los resultados del embarazo y las exposiciones ocupacionales retrospectivamente notó 775 abortos espontáneos entre los 7487 participantes en el Estudio de Salud de la Enfermera II que tuvieron un embarazo dentro de los ocho años anteriores. SE halló una asociación con un riesgo dos veces mayor de aborto espontáneo temprano por debajo de la semana 12, mientras que la exposición a agentes esterilizantes se asoció con un riesgo dos veces mayor de aborto tardío. El estudio estaba limitado dado que para definir mejor el riesgo de exposición ocupacional a estos agentes, se necesitan estudios prospectivos que minimicen los efectos del sesgo de recuerdo y cuantifiquen la exposición. Otros

estudios han demostrado un aumento relacionado con la dosis y las anomalías cromosómicas (cromosomas cinco y siete) en el personal de oncología que maneja agentes contra el cáncer (tanto alquilantes como no alquilantes) [22].

Técnicas de reproducción asistida (TRA)

El uso de técnicas de reproducción asistida, incluida la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), implican procedimientos tales como la estimulación ovárica y el cultivo embrionario. Se ha propuesto que se pueden introducir errores como resultado de estas manipulaciones artificiales. Si bien los estudios informaron una mayor incidencia de trastornos de la impresión entre las personas concebidas mediante TRA, aún no está claro si las tendencias observadas están relacionadas con el uso de estas técnicas o si reflejan otras características subyacentes relacionadas con el uso del TRA y anomalías fetales, incluidas la edad avanzada de los padres.

Si bien las manipulaciones involucradas se comparten en gran medida entre los tratamientos de IVF e ICSI, aún queda por abordarse si estos tratamientos se deben considerar como exposiciones distintas. Sin embargo, las conclusiones generales que pueden extraerse de los estudios centrados en TRA a menudo están limitadas por el bajo número de casos disponibles para el análisis.[23-24]

Estrés prenatal

El estrés prenatal se describe como una experiencia fisiológica adversa materna que puede influir en el neurodesarrollo de la descendencia de múltiples maneras [25]. Los eventos estresantes durante la embriogénesis son, de hecho, la hipótesis de tener consecuencias perjudiciales en el desarrollo cerebral del feto, lo que puede contribuir a la manifestación de los síntomas psiquiátricos, así como a otras enfermedades crónicas en la vida adulta. Durante los últimos años, varios estudios realizados en modelos humanos y animales han investigado las consecuencias de la exposición prenatal al estrés centrándose en la asociación entre el estrés materno y las características del neurodesarrollo en la descendencia y algunos estudios defienden la exposición prenatal al estrés materno puede afectar el desarrollo cognitivo, la afectividad y el temperamento del recién nacido [27-29].

Se han intentado identificar los fundamentos moleculares y biológicos de dicha asociación y la mayoría de los resultados sugieren que los eventos estresantes de la vida durante el embarazo pueden causar un aumento en las concentraciones maternas de hormonas relacionadas con el estrés, como cortisol y corticotropina placentaria-hormona liberadora (CRH), modificando el epigenoma mientras el factor causal, en este caso el estrés, este presente. Dichas alteraciones temporales o no, pueden influir en el desarrollo y crecimiento del cerebro fetal [25-26].

PERSPECTIVAS

Si bien la literatura respalda la posible reprogramación de marcas impresas durante el desarrollo temprano debido a exposiciones ambientales, se deben abordar varios puntos para aclarar el papel de la impronta genómica en el paradigma exposición-resultado. La clave es una evaluación

más completa de los lugares de impresión. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios informan análisis de unos pocos loci de impresión a la vez. Aunque se han identificado ~ 100 genes humanos impresos y se prevén cientos más, la mayoría de los resultados publicados se centran en un pequeño subconjunto, principalmente los genes IGF2 y H19. Tal alcance limitado es al menos parcialmente atribuible a las limitaciones en las metodologías disponibles para evaluar la impronta y pocas secuencias se han identificado hasta ahora, si bien, los resultados son prometedores. A medida que la tecnología para definir la expresión y la metilación se vuelva más refinada, se requerirá un perfil más completo que incluya genes impresos previamente menos representados, así como la explicación de la probable interacción entre estos genes.

Además de expandir los loci investigados, se necesita un mayor enfoque para definir aún más las asociaciones observadas entre las exposiciones ambientales y las aberraciones de impresión. Esto se logra si los períodos de exposición están bien definidos, los defectos de impresión posteriores pueden identificarse en los tejidos diana, y se puede examinar la persistencia de estos defectos a lo largo de generaciones. Sin embargo, sacar conclusiones significativas de los estudios que se han llevado a cabo hasta el momento se ha visto obstaculizado por la variabilidad en la administración de la exposición, el calendario y la dosis.

Por lo tanto, para dilucidar aún más el mecanismo biológico subyacente a la vía entre la exposición, la impresión y el resultado, en futuros estudios se deben incluir múltiples medidas de impresión y un análisis más refinado que vincule estos criterios de valoración con la exposición y el resultado de interés.

CONCLUSIÓN

La relación de la susceptibilidad genética, los cambios epigenéticos, las exposiciones ambientales y los resultados reproductivos son un área activa de investigación. La regulación precisa de los genes impresos es fundamental para el desarrollo normal, y dicha impresión se establece al principio del desarrollo, por lo que las alteraciones en el entorno ambiental durante esta ventana pueden dar lugar a aberraciones con potenciales consecuencias perjudiciales para la salud en la vida posnatal. La literatura indica una capacidad de respuesta de genes impresos a los factores ambientales durante ventanas específicas de desarrollo, que dependen directamente del tiempo de actuación.

Los esfuerzos por entender dichas asociaciones y sus consecuencias, van dirigidos a conseguir dianas terapéuticas o medidas preventivas, ya que su posible reversibilidad puede proporcionar la oportunidad de objetivos terapéuticos para determinadas afecciones. Siendo conscientes que las dificultades para definir estas asociaciones, también surgen de la dificultad para el diseño de los estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hou, L., Zhang, X. Wang, D. Baccarelli, A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int J Epidemiol.* 2012, 41, 79–105.
 2. Gluckman, P.D. Hanson, M.A. Cooper, C. Thornburg, K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008, 359, 61–73.
 3. Jirtle, R.L. Skinner, M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007, 8, 253–262.
 4. Smeester L, Andrew E., Monica D. Imprinted Genes and the Environment: Links to the Toxic Metals Arsenic, Cadmium and Lead. *Genes* 2014, 5, 477-496; doi:10.3390/genes5020477.
 5. Kiefer, J.C. Epigenetics in development. *Dev Dyn.* 2007, 236, 1144–1156.
 6. Feinberg, A.P. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 2007. 447, 433–440.
 7. Portela, A. Esteller, M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat. Biotechnol.* 2010, 28, 1057–1068.
 8. Skinner M.K. Manikkam M. Guerrero-Bosagna, C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2010, 21, 214–222.
 9. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol.* 2011, 31, 363–373.
 10. Murphy S, Hoyo C. Sculpting our future: Environmental nudging of the imprintome. In *Environmental Epigenomics in Health and Disease*; Jirtle, R.L., Tyson, F.L., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2013; pp. 51–73.
 11. Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR). Available online: <http://www.atsdr.cdc.gov/>
 12. Ramirez Velez R. Programación fetal intraútero y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):383-393
 13. Ávila D, Dr. Mardones F, Cardona A et al. Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat.* 2015 Vol. 18 (3).
 14. ACOG Committee Opinion No. 575. Exposure to toxic environmental agents. *Obstet Gynecol* 2013; 122:931. Reaffirmed 2018.
 15. Lillycrop KA, Burdge GC. Maternal diet as a modifier of offspring epigenetics. *J Dev Orig Health Dis.* 2015 Apr;6(2):88-95.
 16. Kappil M, Lambertini L, and Chen J. Environmental Influences on Genomic Imprinting *Curr Environ Health Rep.* 2015 June; 2(2): 155–162. doi:10.1007/s40572-015-0046-z.
 17. Taouk L, Schulkin J. Transgenerational transmission of pregestational and prenatal experience; maternal adversity enrichment and underlying epigenetic and environmental mechanisms. *J Dev Orig Health Dis.* 2016 Dec;7(6):588-601.
 18. Joubert BR, et al. 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120:1425–31.
 19. Markunas CA, et al. Identification of DNA Methylation Changes in Newborns Related to Maternal Smoking during Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2014; 122:1147–53.
 20. Lin CC, Chen YC, Su FC, et al. In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res* 2013; 123:52.
-

-
21. CDC/NIOSH: Occupational Exposure to Antineoplastic agents (2014) <http://www.cdc.gov/niosh/to23.pics/antineoplastic/pubs.html#b>
 22. McDiarmid MA, Rogers B, Oliver MS. Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ Mol Mutagen* 2014; 55:369.
 23. Nelissen ECM, et al. Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions. *Hum Reprod* 2013; 28:1117–26.
 24. Xu X-R, et al. Epigenetic inheritance of paternally expressed imprinted genes in the testes of ICSI mice. *Curr Pharm Des.* 2014; 20:1764–71.
 25. Gumusoglu SB, Fine RS, Murray SJ, Bittle JL, Stevens HE. The role of IL-6 in neurodevelopment after prenatal prenatal stress. *Brain Behav Immun.* 2017 Oct;65:274-283.
 26. Cattane N, Richetto J, Cattaneo A. Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: Focus on biological pathways and epigenetic mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jul 4.
 27. Charil A, Laplante DP, Caillancourt C, King S.. Prenatal stress and brain development. 2010 Oct 5;65(1):56-79.
 28. Davis EP, Sandman CA. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development. *Child Dev.* 2010 Jan-Feb;81(1):131-48.
 29. Werner E, Zhao Y, Evans L, Kinsella M, Kurzius L, Altincatal A, McDonough L, Monk C. Higher maternal prenatal cortisol and younger age predict greater infant reactivity to novelty at 4 months; an observation-based study. *Dev Psychobiol.* 2013 Nov;55(7):707-18.
-

INMUNOLOGIA PERINATAL

Dra. Lay Salazar¹

Dr. Dalton Avila²

Dr. Samuel Karchmer³

1. Médico. Especialista en Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba.

2. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal. Universidad de Guayaquil. Ecuador.

3. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Hospital Ángeles Lomas. UNAM. Ciudad de México. México.

INTRODUCCION

La inmunidad es un conjunto de procesos que intervienen en la defensa del organismo ante diversos agentes no reconocidos. Esta discriminación de huésped-agente extraño es esencial para permitir al receptor, eliminar el agente sin daño excesivo a sus propios tejidos. El reto del sistema inmune es por otra parte, su capacidad de seleccionar entre una respuesta protectora contra microorganismos, tumores, trasplante o aceptar mediante tolerancia inmunológica a los antígenos propios y alimentarios. Los agentes extraños son diversos y potencialmente patógenos para el organismo¹. Los mecanismos que intervienen en la defensa del organismo son: a) Inmunidad natural, innata o inespecífica; b) Inmunidad adquirida, adaptativa o específica.

Dada la exposición limitada a antígenos in útero y los defectos en la Inmunidad adaptativa neonatal, los recién nacidos deben recaer en su sistema inmune innato para su protección de manera significativa. Las barreras físico-químicas constituyen la primera línea de defensa, que al declinar, ceden el paso para que se produzca una respuesta inmune innata que ejecuta diversos mecanismos inespecíficos, como son: fagocitosis, inflamación, proteínas de fase aguda, sistema del complemento, células NK, células dendríticas. (1, 2,3)

La Inmunidad adquirida o adaptativa incluye la proliferación de Linfocitos T y B antígeno específico, siguiendo a la presentación del antígeno a su receptor por las células del sistema inmune innato, que se divide en Inmunidad Humoral mediada por Linfocitos B productores de anticuerpos (inmunoglobulinas), e Inmunidad Celular mediada por los Linfocitos T que se diferencian en el timo y producen citoquinas. El Linfocito T según sea CD4+ o CD8+ producen diferentes patrones de citoquinas y por tanto tienen diferentes funciones^{1, 4,5}.

1.- INMUNIDAD Y EMBARAZO

El embarazo constituye una paradoja desde el punto de vista inmunológico, ya que los mecanismos normales de protección contra las infecciones son potencialmente capaces de rechazar y destruir al feto debido a que éste puede ser visto por el sistema inmune materno como un injerto semialogénico; sin embargo, un amplio repertorio de estrategias de evasión de este sistema, contribuye a la sobrevivencia del feto durante la gestación. Entre dichos procesos naturales se encuentra el silenciamiento o modulación de los mecanismos de inducción en los compartimientos inmunes innato y adaptativo, por lo que se continua buscando una explicación de los diferentes componentes de este sistema que es el determinante para el inicio y establecimiento

de una gestación exitosa, en la que la madre conserva su capacidad de respuesta inmunitaria al mismo tiempo que el feto es objeto de una protección muy especial^{6, 7}

Tradicionalmente, se ha considerado al útero gestante como un lugar inmunológicamente privilegiado, donde el feto es protegido del rechazo por el sistema inmune materno. La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico, ya que mientras el sistema materno mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, los mecanismos de tolerancia local y periférica previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales de origen paterno lo que pudiera provocar el rechazo del feto. La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural, por el cual el sistema inmunológico huésped no inicia una respuesta contra el antígeno semialógeno representado por el feto; se ha observado que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal, generan una condición que permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie^{6, 7}.

Los mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica del embarazo comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización, que continúa con la implantación y progresa constantemente hasta alcanzar un embarazo a término. En el proceso se incluyen factores fetales, maternos y placentarios, como ocurre con el acoplamiento de los factores celulares y moleculares que pone en evidencia la pobre expresión de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-CI) sobre células del trofoblasto, la inhibición de las respuestas citotóxicas de células Natural Killer especializadas del útero (uNK), el balance de citoquinas Th1/Th2 de células T, la actividad inmunosupresora de las T reguladoras; varias moléculas con acción inmunomoduladoras como progesterona, indoleamina 2,3-dioxigenasa y glicodelina, entre otros^{7,8}.

Existen estudios que muestran que la pérdida de esta tolerancia inmunológica se asocia con abortos espontáneos, preeclampsia, eclampsia, entre otras patologías del embarazo. Gran parte de los conocimientos sobre la participación del sistema inmune gestacional, se han obtenido de las mujeres con padecimientos autoinmunes, en las que existen modificaciones en el curso de la enfermedad durante el embarazo. Por ejemplo, las mujeres con artritis reumatoide presentan una mejoría clínica, mientras que, en aquellas que padecen lupus eritematoso sistémico la enfermedad se exacerba, lo cual es una clara muestra de que el embarazo modifica el sistema inmune y de que en este proceso, intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa de la madre^{7,8}.

1.1.- INMUNIDAD INNATA Y EMBARAZO

El feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática^{6, 8}. Alrededor de 40 % de las células deciduales son células de la inmunidad innata. Una proporción considerable, tomando en cuenta que el útero no es un órgano linfóide. Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayo-

ría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), que son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas y de metabolitos del oxígeno, como el óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros; también quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos. En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación. Al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina 2,3-dioxigenasas, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células T maternas⁸.

Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, que constituyen aproximadamente el 70 % de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido, con función fundamentalmente inmunomoduladoras más que citotóxicas^{7, 8}. Para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas, para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto. El patrón de citoquinas no es constante durante todo el embarazo, estas varían dependiendo el momento del embarazo en que se determinen, manteniéndose un patrón Th2 durante el primer trimestre, periodo en que se lleva a cabo la implantación del producto y formación de la placenta. Al final del tercer trimestre predomina un patrón de citoquinas tipo Th1, algunos autores han considerado que este cambio en el perfil de citoquinas a un ambiente inflamatorio es necesario para el inicio del parto. Actualmente, se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales; la pérdida de este equilibrio se asocia con la pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas⁸.

1.2 INMUNIDAD ESPECÍFICA O ADAPTATIVA Y EMBARAZO

Los Linfocitos T más estudiados en el embarazo son los Linfocitos T reguladores y se les ha propuesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el primer trimestre de gestación existe un incremento de células T reguladoras CD4+CD25+, por lo que se ha propuesto que la función de estas células es la regulación del proceso de implantación. En abortos espontáneos se ha observado una disminución en el número de las células T reguladoras en la decidua comparada con los niveles observados en los embarazos normales. En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras. Durante el primer trimestre existe una disminución en los niveles de Linfocitos B (CD19+) y un aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del tercer trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica^{4,7,8}.

1.3 INMUNIDAD EN EL FETO

El sistema inmune es la principal barrera que el ser humano posee para protegerse de las infecciones. Durante la vida intrauterina el feto está protegido de las agresiones externas por la madre, por lo que no necesita que su sistema inmunológico sea operativo; sin embargo, el re-

cién nacido, inmediato al nacimiento, recibe una avalancha de elementos extraños, por lo que necesitará disponer de cierta protección, así como una preparación para ejecutar las defensas necesarias para su protección inmunológica⁹. El feto se desarrolla en un medio estéril pero no exento de exposición ocasional a distintos microorganismos que pueden alcanzar el claustro materno y el medio interno del feto. De esta manera, desde muy temprano del desarrollo de los distintos órganos y sistemas, los elementos relacionados con la inmunidad también tienen lugar^{10, 11}. El sistema inmune proviene de las células derivadas de las células precursoras del sistema hematopoyético, cuya mayor fuente es el saco germinal hasta la tercera semana de vida fetal, seguido por el hígado fetal a las 8 semanas y finalmente por la médula ósea después del quinto mes de gestación. Durante la vida intrauterina estas células son sometidas al efecto de un microambiente especializado, tales como el de la médula ósea y el timo, respondiendo a las señales de estimulación, proliferación y diferenciación, para así formar el sistema inmune innato y el adaptativo⁹.

En las semanas 5-6 de gestación, la Inmunidad innata está representada por macrófagos en el hígado y la sangre y en cuanto a la Inmunidad celular, existen precursores de las células T en el hígado. Entre las 9-10 semanas de embarazo, en la Inmunidad innata se inicia la síntesis de complemento y se encuentran células NK en hígado; en la Inmunidad Humoral se registran precursores de células B en el hígado y en la Inmunidad Celular hay precursores de las células T en el timo. A las 12-14 semanas en la Inmunidad innata se encuentran macrófagos en nódulos linfoides y células presentadoras de antígeno con HLA mayor clase II; en la Inmunidad humoral hay células pre-B con IgD, IgG e IgA y en la Inmunidad celular se observa células T CD4+ y células CD8+ en el timo, hígado y bazo. Se inicia de la transferencia pasiva de IgG materna. En las semanas 16-17, la Inmunidad innata tiene macrófagos maduros en el hígado y neutrófilos circulantes; en la Inmunidad Humoral hay una gran número de células B en el bazo, sangre y médula ósea y en cuanto a la Inmunidad Celular, hay células T en la sangre y tejido linfoide/reordenamiento de receptores. Entre las 20-30 semanas en la Inmunidad Humoral las células B secretan anticuerpos y en la Inmunidad Celular hay un incremento gradual de los Linfocitos T secretores de citoquinas y se incrementa gradualmente el transporte transplacentario de IgG⁹. Los monocitos son funcionales en las últimas semanas de gestación¹⁰, mientras que las proteínas del complemento, no son transferidas a través de la placenta por lo que el feto debe fabricarlas por sí mismo¹¹⁻¹³.

La inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia de IgG materna, que mediante un sistema complejo logra desde la madre alcanzar la circulación fetal. Por ello, el recién nacido posee un limitado bagaje de anticuerpos, IgG, fiel reflejo de las que existen en la madre. De todas las Inmunoglobulinas, la única que atraviesa la barrera placentaria es la IgG, lo cual ocurre fundamentalmente en el último trimestre, comenzando aproximadamente desde las 32 semanas de gestación con alrededor de 400 mg/ml y se incrementa a 1,000 mg/ml al término. La transferencia de IgG materna se inicia entre las 12-14 semanas y hay un incremento gradual del transporte de IgG entre las 20-30 semanas de gestación; sin embargo, no todas las subclases de IgG van a estar suficientemente representadas, ya que si bien es eficiente la transferencia de IgG1 e IgG3, es muy bajo el aporte de IgG2,5,10,11.

La IgG en el feto aumenta a partir de la semana 32 hasta a término del embarazo y excede el nivel de la madre debido al transporte placentario activo. En la edad fetal se sintetizan pequeñas cantidades de IgM desde aproximadamente los cuatro meses y medio del embarazo. La producción de Inmunoglobulinas propias es escasa, aunque en los fetos infectados en útero se estimulan la producción de IgM y ocasionalmente IgA, pero raramente su propia IgG en respuesta a la infección, debido a la presencia de IgG pasiva transplacentaria, así como también por la falta de cambio del isotipo, aunque se debe reconocer que el feto sí es capaz de producirla también si fuera necesario pero en menor medida. La mayor función de la IgG en defensa del huésped es proporcionar actividad opsonica para bacterias piógenas y actividad neutralizante para virus. Los prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación tienen una profunda deficiencia de IgG9, 11 .

A medida que se avanza en el embarazo el feto alcanza mayor provecho, tanto en lo referente al traspaso pasivo de IgG materna, como en la propia maduración de sus defensas y sistema inmune. Con ello se verifica que el recién nacido tiene capacidad de respuesta, pero todavía en este período no ha alcanzado la adecuada madurez inmunológica. Está claro que el principal estímulo para la maduración postnatal de la función inmune son las señales del ambiente microbiano, particularmente en el tracto gastrointestinal, con la formación de la flora microbiana. Las infecciones, particularmente en el tracto gastrointestinal y respiratorio, también pueden contribuir a este proceso. Ontogénicamente se producen múltiples cambios en los niveles de inmunoglobulinas desde el nacimiento hasta los 8 ó 10 años, en que estos se estabilizan9-12, 14. La inmunidad celular comienza a ser patente al final del primer trimestre cuando el hígado comienza a liberar linfocitos B y el timo linfocitos T10.

A modo de resumen, se debe señalar que el feto goza del medio ambiente protector intrauterino, fortificado por las barreras mecánicas, recibe un buen aporte de anticuerpos maternos y posee un sistema inmune capaz de reaccionar, aunque no completamente a antígenos y microbios extraños. En general, aunque todos los componentes del sistema inmune estén operativos desde finales del primer trimestre su capacidad de respuesta es limitada, aun en el recién nacido. Este obtendrá cierta protección a las infecciones entéricas gracias a las IgA que aporta la lactancia materna. El feto tiene la facultad de sintetizar inmunoglobulinas en las primeras etapas de la gestación. Se demostró la producción de IgM e IgG en el bazo humano, después de la vigésima semana de gestación. Los niveles de Ig G son muy altos en la vida fetal y en las primeras semanas de vida extrauterina, debido a que esta inmunoglobulina es la única que pasa de la madre al feto a través de la placenta. En útero la infección es rara y el momento crítico para la mayoría de los recién nacidos ocurre cuando emergen del útero, ya que el afluente de inmunoglobulina materna G (IgG) se suspende abruptamente y entra en un mundo de gérmenes9-12. Biológicamente, el feto requiere de un cierto número de semanas en el útero para que su organismo esté maduro para adaptarse a la vida extrauterina. Cuando nace antes de haber completado este ciclo de maduración, se dice que ha nacido prematuramente y por lo tanto puede presentar problemas en su adaptación a este nuevo estado. 15,16.

2.- INMUNIDAD EN EL NEONATO

Al nacimiento, el niño tiene su sistema inmunológico completo aunque inmaduro, pero es capaz de responder a los estímulos antigénicos. Tiene múltiples anormalidades en el desarrollo de su sistema inmune, que involucran a los anticuerpos/inmunoglobulinas, complemento y granulocitos, pudiendo contribuir a la alta incidencia de sus infecciones. El recién nacido carece de memoria inmunológica debido a que en condiciones normales, el feto está exento de estímulos producidos por antígenos extraños. Dicha memoria se va adquiriendo a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos^{1-5,9, 11,14, 17,18}.

Las respuestas de las células mononucleares del recién nacido son inmaduras, en particular la producción del interferón. Además, están disminuidas en respuesta a una variedad de estímulos, por la deficiente habilidad de los leucocitos polimorfonucleares para responder adecuadamente al estímulo quimiotáctico. Por otro lado, existe anormalidad en la adherencia leucocitaria y alteración en la migración^{2, 3, 11,17}.

La presentación del antígeno, en especial la función de células dendríticas, puede estar disminuida debido a que estas células en el neonato tienen una capacidad menor para sobreregular las moléculas coestimuladoras en la célula CD4 (Linfocitos). Los monocitos/macrófagos del neonato tienen una capacidad reducida para matar a organismos intracelulares, tales como micobacteria, listeria y ciertos virus, en parte debido a la activación disminuida de citoquinas de las células T. Las respuestas de granulocitos de los neonatos son inicialmente adecuadas, pero hay reserva pobre en médula ósea y una tendencia a neutropenia con infección severa. El movimiento de estas células puede también ser limitado^{11, 12}.

El sistema de complemento es un buen ejemplo de un proceso de activación secuencial en cascada, permitiendo una amplificación de la respuesta humoral, ya que proporciona actividad opsonica limitada debido a que la actividad y los niveles del complemento son solo 50% del de los adultos. Es considerablemente más bajo en el prematuro y son inferiores en proporción a la menor edad gestacional, siendo el C1 incluso más bajo. Los niveles disminuidos del complemento causan deficiencias de activación de productos que son esenciales para la quimiotaxis y opsonización. La actividad de la vía alternativa del complemento, secundaria a las concentraciones disminuidas del factor B, también está de esta manera en el neonato. Así, la fibronectina, una proteína plasmática que promueve la depuración reticuloendotelial de los microorganismos invasores, es deficiente en el plasma del cordón neonatal. Esta deficiencia observada en neonatos puede contribuir a incrementar la susceptibilidad a infecciones^{2, 3, 5, 9, 13, 15,17}.

El recién nacido tiene un número normal o aumentado de células B pero con mínima diferenciación celular plasmática, son Linfocitos B no funcionales pero con un aporte completo de IgG materna a través de la placenta. Esto protege generalmente de infección por 6 meses, momento en el cual el niño de término está sintetizando sus propias inmunoglobulinas, porque al nacimiento tiene niveles disminuidos de todas las clases de Inmunoglobulinas (Ig), excepto para la IgG, gracias al paso pasivo transplacentario. Estos niveles a su vez disminuyen pocos meses después del período nacimiento, creando un bache inmunológico. La producción específica de

anticuerpos es débil al nacer para la mayoría de los antígenos, adecuada por 2 meses para muchos antígenos proteicos, pero retrasada hasta los 24 meses para los antígenos polisacáridos. Durante la lactancia, descienden los niveles de IgG por catabolismo de esas moléculas, que no tienen repuesta por carecer el niño aún de la capacidad de síntesis de las mismas^{5, 9,17-23}.

La única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente es la M. Tiene acción muy particular para los Gram negativos y al no estar en suficiente cantidad en el recién nacido, hay predisposición también a la infección por estos microorganismos. La concentración de IgM en el recién nacido pre término menor de 28 semanas de gestación es de 6 mg/dl, aumentando a 11 mg/dl en el recién nacido a término. En el periodo postnatal, las concentraciones de IgM aumentan en forma rápida, probablemente como respuesta a los estímulos antigénicos, de tal manera que al año de edad se estima que se alcanza el 59% del valor de IgM del adulto. Esto es similar en los recién nacidos prematuros y a término^{5, 9, 15, 17, 18, 20,21}.

La inmunoglobulina A constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas, pero están deficientes en el epitelio mucoso intestinal fetal, pero pronto hacen su presencia en respuesta a los factores estimulantes después del nacimiento. La alimentación con leche materna adiciona un mecanismo protector al tracto intestinal por la gran cantidad de factores protectores que contiene, sobre todo esta Inmunoglobulina^{11, 15, 22}.

Los linfocitos T del recién nacido (RN) son diferentes a los del adulto y producen con limitaciones las citoquinas. Se ha demostrado que en el feto y el RN estas células exhiben deficiencias tales como baja respuesta proliferativa, menor producción de IL-2, disminución de la actividad citolítica y producción anormal de citoquinas. Por esto, las respuestas a antígenos T-dependientes específicos, incluyendo citotoxicidad dependiente de CD8+ y la producción de anticuerpos dependientes de CD4+ están reducidas o retardadas en comparación con el adulto^{9, 23}.

Los cuadros infecciosos en el recién nacido siguen siendo una importante causa de morbimortalidad en el neonato, permaneciendo la letalidad por sepsis en cifras cercanas al 30%. Un 2% de los niños se infecta in útero y hasta un 10% de los recién nacidos en período neonatal. El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta adquiere rasgos de mayor severidad. Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues sufren de más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos¹⁸⁻²¹.

El neonato es un ser en desarrollo constante de todos sus aparatos y sistemas. Al nacimiento no ha logrado obtener aun la madurez en determinadas funciones, tales como el sistema de defensa inmune, sin embargo, su capacidad de respuesta es lo suficientemente elemental y necesaria para poder sobrevivir. Al pasar bruscamente de la vida fetal en un medio estéril, a la etapa extrauterina, en la cual hay un constante enfrentamiento a una extensa variedad de agentes biológicos, con los que tiene que interactuar y a la vez, evitar ser agredido por los mismos. La exposición prenatal y postnatal a productos microbianos ambientales que pueden activar la inmunidad innata, puede acelerar este proceso de maduración^{11, 12, 14,18-20}.

2.1.- INMUNIDAD EN EL PREMATURO

La característica que define la patología del prematuro es la inmadurez de sus diferentes sistemas, los cuales no están preparados para responder a las exigencias de la vida extrauterina. De acuerdo a esto, a menor edad gestacional más graves y frecuentes son los problemas de adaptación y más complejo su tratamiento. Prácticamente no hay ningún órgano o sistema que no requiera de una adecuación a las nuevas condiciones que demanda la vida extrauterina y que en el caso del prematuro puede estar afectado y requiere de cuidado^{24, 25}.

El sistema inmune del recién nacido pre término es insuficiente y tiene respuestas leves a varios estímulos antigénicos. La inmunidad inespecífica no es eficaz, ya que esta relacionada a la vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica, muestra disminución de IgG que es de transferencia materna, con práctica ausencia de IgA e IgM (concentraciones reducidas de gammaglobulinas al nacimiento y reducción de la reserva de inmunoglobulinas maternas).

La respuesta de la inmunidad celular es relativamente competente. Casi 33% de los neonatos con peso corporal menor de 1 500 g desarrollan hipogammaglobulinemia sustancial. Por lo tanto, son susceptibles a infecciones bacterianas piógenas, ya que la mayor parte de los anticuerpos que pueden opsonizar los antígenos capsulares de las bacterias piógenas son IgG e IgM. Estos infantes no producen anticuerpos de tipo específico, lo que al parecer es consecuencia de un defecto de la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos secretores de inmunoglobulinas y la facilitación mediada por linfocitos T de la síntesis de anticuerpo. La incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico, hace que un proceso de este tipo sea sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen severamente el pronóstico. Si se tiene en cuenta las manipulaciones médicas que el neonato pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral, etc) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico²⁴⁻²⁶.

Se plantea que en los recién nacidos de bajo peso la inmadurez del sistema inmune es más marcada, tanto en aquellos niños con insuficiencia de su peso en relación con la edad gestacional, como a los nacidos antes del término de la gestación. Aunque se plantea que el desarrollo del sistema inmune se inicia alrededor de la sexta semana de gestación y su maduración ocurre dentro del útero, los tejidos linfoides, responsables de la producción de Linfocitos T, se afectan tanto cuando el bajo peso es secundario al nacimiento pretérmino, como cuando está asociado a la desnutrición. Se ha demostrado que los neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) tendrán menos Linfocitos T al nacimiento e incluso durante los años futuros, a diferencia de los prematuros que nacen con similar deficiencia, pero que rápidamente alcanzan la normalidad. Esta Inmunidad celular afectada, propia de los productos con bajo peso al nacer, les confiere especial predisposición a las infecciones²⁴⁻²⁶.

3.- PREECLAMPSIA

El embarazo es una situación fisiológica en el que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno como la unidad feto-placentaria. Resultado de estas modificaciones hormonales, metabólicas, inmunológicas y otras, es que durante la gestación pueden agravarse algunas afecciones previas, se facilita el inicio de otras o aparecen situaciones que son propias del embarazo, tal es el caso de los trastornos hipertensivos.²⁷

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pre términos y bajo peso al nacer, en la que el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control. Es una de las complicaciones médicas más frecuentes, 7-10%, que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materna-fetal y la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones. Es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la hipertensión en la mujer no embarazada²⁷⁻³². Existe el consenso de que el bajo peso (BP) al nacer se relaciona con la hipertensión arterial en el embarazo. La asociación entre la hipertensión materna y sepsis neonatal ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en el RN de madres hipertensas³³⁻³⁵.

En la etiología de la preeclampsia-eclampsia se plantean varias teorías. Algunas de las más difundidas son el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, el papel del óxido nítrico, la susceptibilidad genética, causas inmunológicas, alteración en la reactividad vascular y el riego sanguíneo, disminución del volumen vascular y la filtración glomerular, entre otras^{27, 29, 30,36}. La inmunología participa muy probablemente en la alteración de la implantación placentaria y de los factores circulantes con capacidad de hiperactivar el endotelio³⁷.

En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante. Con relación al compromiso de la Inmunidad Humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4. La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda se presenta por efecto de la preeclampsia³⁷.

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

invasivos a los que se someten estos infantes que pueden complicar aún más su evolución^{38, 39}.

Dentro de los factores de riesgo de preeclampsia se hallan los padecimientos inmunológicos como el síndrome antifosfolípido secundario, las trombofilias y dislipidemia.³⁷ Existe consenso de que uno de los principales trastornos que produce la hipertensión materna es una mayor frecuencia de prematuridad y por lo tanto, una elevada incidencia de neonatos de bajo peso (BP) y de muy BP al nacer debido a una disminución del flujo útero placentario que afecta al crecimiento fetal, afectándose el feto tanto por la enfermedad materna como por los medicamentos que pudieran usarse para lograr su control. Asimismo, es bien conocido el hecho de que la hipertensión materna retrasa el crecimiento fetal y por lo tanto, la incidencia de neonatos pequeños para la edad gestacional es mayor que en la población general, registrando una morbilidad más elevada que los de peso normal. Este aspecto tiene implicaciones en el futuro desarrollo de los niños afectados, al incrementar diversos trastornos tanto en la infancia como en la vida adulta, ya que hay fuertes evidencias de que el bajo peso al nacer se relaciona con una incidencia mayor de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el adulto⁴⁰⁻⁵¹.

En las mujeres menores de 20 años se plantean teorías hereditarias e inmunológicas del desarrollo de la hipertensión en el embarazo, que se interpreta fundamentalmente por una mayor resistencia del músculo uterino y una deficiente adaptación vascular a las necesidades que impone la gestación. Varios autores plantean que en las embarazadas que transcurren en los extremos de la edad reproductiva, aumenta la frecuencia de bajo peso al nacer, señalando un predominio en madres menores de 20 años y en las edades mayores a 35 años, debido a que las condiciones biosociales repercuten en mayor cuantía y existe una incidencia más alta de gestosis, seudogestosis e intervenciones obstétricas. ⁵²⁻⁶⁵.

Para las madres jóvenes se reportan nacimientos de bajo peso con la peor calidad (peso menor de 1 500 g) debido a que se les asocian varios factores de riesgo que pueden tener carácter biológico, psicológico, social y ambiental y pueden influenciarse entre ellos. Para algunos autores las edades extremas constituyen uno de los principales factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, y se ha informado que en estos casos el riesgo de padecer una preeclampsia se duplica⁵⁴⁻⁶⁵.

Algunos investigadores han propuesto que el reconocimiento inmunológico en el embarazo es esencial para el éxito del mismo, pues además de prevenir el rechazo del hemialoinjerto (la mitad de la carga genética es paterna), facilita el estímulo para la descarga de citoquinas y factores de crecimiento, los cuales promueven la progresión y desarrollo del producto de la concepción. La primigravidez presenta susceptibilidad 6 a 8 veces mayor que en las multíparas. Las mujeres jóvenes nulíparas o mayores de 35 años multíparas; son más susceptibles a padecer hipertensión inducida por el embarazo.^{37, 48, 52,53}.

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre a la unidad fetoplacentaria, contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped y que se supone sean los responsables de desencadenar

todo el proceso inmunológico que provoca el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la preeclampsia, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo. Durante el primer embarazo se pondría en marcha todo este mecanismo inmunológico y surgiría la preeclampsia, pero a la vez, también se desarrollaría el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evitará que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. Así, el efecto protector de la multiparidad se pierde con un cambio de compañero. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere esta 37.

Algunos investigadores han confirmado la asociación de los trastornos hipertensivos con el parto pretérmino debido a la decisión obstétrica de interrumpir el embarazo por esa causa, así de cada 10 gestantes hipertensas severas, 9 terminan su embarazo por cesárea. 38, 39,40,42. Por todos estos antecedentes es importante identificar y modificar el riesgo existente antes del embarazo, con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles. La identificación temprana de los factores de riesgo, seguida de una atención adecuada, pueden prevenir o modificar los resultados perinatales desfavorables⁶⁶, señalando sin duda que la prevención que permite una consulta preconcepcional para tratar los signos de riesgo en la madre y el producto de la concepción antes de haber llegado una condición crítica es el mayor contribuyente para evitar la presencia y las consecuencias ominosas de esta patología hipertensiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Inmunología celular y molecular. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Capítulo 1 Propiedades y consideraciones de la Respuesta Inmune. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición, 2011; p. 1-14
 2. Roitt Essential Immunology. Roitt I M y Delves P J. Capítulo 1 Inmunidad innata, p. 1-20. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing company. Décima Edición.
 3. Inmunología celular y molecular. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Capítulo 4 Inmunidad innata. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 55-88
 4. Roitt Essential Immunology. I Roitt I M y Delves P J. Capítulo 2 Inmunidad Adquirida Específica, p. 2 1-36. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing company. Décima edición
 5. Inmunología celular y molecular. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman .Capítulo 12 Mecanismos Efectores de la Inmunidad Humoral. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 269-292
 6. Arias M. E., Villegas J. Avances en Inmunidad Gestacional. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022010000300009&script=sci_arttext
 7. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cébulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. Perinatol Reprod Hum 2011; 25 (1): 39-45. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/inper>. Disponible en: www.medigraphic.org.mx
 8. Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Kuribreña JC, Soto Vega E. Modu-
-

lación de la respuesta inmunológica durante el Embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011; 37(2):p. 277-287. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=>

9. Manuel Díaz Álvarez. Inmunidad en el período neonatal. Ciudad Habana. Consultado en septiembre 2013. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatria/inmunidad en el periodo neonatal.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatria/inmunidad%20en%20el%20periodo%20neonatal.pdf)

10. Fisiología fetal. Tema 1. Curso 2006-2007, p 6-7. Disponible en: <http://www.uv.es/dpog/santonja/>

11. Lewis DB, Gern JE, Hill HR, Friedlander SL, La pine TR, Lemanske RF, et al. Inmunología neonatal: Relevancia para el clínico. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* May/June 2006; 36:189-204.

12. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C, et al, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. p. 87-210.

13. Bequer Mendoza LC, Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Molina Hernández O, Heredia Ruiz D, Hernández Moreno V. Valores de referencia de proteínas del complemento en recién nacidos, niños y adultos sanos cubanos. *MedLab* 2011; 3 (4): 4-9.

14. Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T, Pérez de Alejo L, Molina Hernández O R. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sano de villa clara, cuba. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2011; 30(3): 107-111.

15. Valdez MS, Gómez Vasallo A. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: *Temas de Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 115-136.

16. Ashwood ER, GI Knight. Disorders of pregnancy. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier. p. 802-824.

17. Enríquez-Rincón F. Inmunología-Capítulo uno. Inmunidad Innata (No-Específica). 2007 [accedido 31 de Mayo del 2007] URL disponible en: <http://pathmicro.med.sc.edu/Spanish-immuno/imm-chapter1.htm>.

18. Roserberg a. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008; 32(3):219-24.

19. Avery ME, Richardson D. Historia y epidemiología. En: Ballard T. *Tratado de neonatología*. 7ma edición; 2010. p. 1-13.

20. Verdecia Pacheco Y, Estrada García C, Rodés Santiesteban E. Factores de riesgo de la infección neonatal. *Multimed*; 2010 14(2). Citado en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2010/v14-2/4.html>

21. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Burti CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier. p. 155-170.

22. Inmunología celular y molecular. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman .Capitulo 13 Inmunidad de las Mucosas. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 293-315

23. Abbas. Abbas Lichtman Pillai CMI 7 Capitulo 9 – Activación de los Linfocitos T. 2011, p 203-222

24. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En *Tratado de Pediatría*. M.Cruz. 9ª Edición Vol

-
- 1 Ed Ergon Madrid 2006; 1: 69-77.
25. S. Rellan Rodríguez, C. García de Ribera y M. Paz Aragón García. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología*; cap 8; p. 68-77. Protocolos actualizados al año 2008. Citado en: www.aeped.es/protocolos/
26. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Pérez de Alejo Rodríguez, Díaz Ruiz A. Inmunidad humoral y complemento en recién nacidos sanos y bajo peso. *Rev. Latin. Perinat.* 17 (1) 2014.
27. Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. *Williams obstetricia*. 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 2006; p 647-92.
28. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consenso de Procederes diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010.
29. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia*. 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
30. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. *Obstetricia y ginecología*. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 82-94.
31. Lindeheirmer Md, Taler SJ, Cunnigham FG. Hypertension in pregnancy. ASH-position paper. Annual meeting San Francisco 2009; p.50-9.
32. Anuario Estadístico de Salud 2012. Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2013 .p. 80.
33. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. *Revista cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(4):489-501.
34. Asunción V, Alonso RM, Ballesté I, Muñiz M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. *Revista Cubana Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(1): 24-9.
35. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D, Fernández Caraballo D, Díaz Ruiz A. El bajo peso al nacer como consecuencia de la hipertensión inducida por el embarazo. Factores de riesgo. *Rev Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2014; 1(33).
36. García D. Fisiopatología de la hipertensión arterial. En: Alfonso JP, editor. *Hipertensión arterial en la atención primaria de salud*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010; p. 99-100.
37. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque endocrino-inmunológico. Parte I. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2007; 23(4).
38. Anathe CV, Basso O. Impact of Pregnancy Induced-Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality. *J Epidimiology* 2010; 21(3): 118-23
39. Bertoglia F P, Rivas P A, Navarrete R P, Castro M L, Acurio J J, Escudero O C, PhD. Resultados Clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII región de Chile. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 2010; 75(3):162-171.
40. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Research Clinical obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(3): 559-67.
41. Suárez JA, Gutiérrez M, Cairo V: Comportamiento materno y perinatal de un grupo de gestantes con preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2009; 35(3): 138-53.
42. Nesterenko TH, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications.
-

Am J Perinatol 2009; 26(3): 191-8.

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

44. Fajardo Luig R, Cruz Hernández J, Gómez Sosa E, Isla Valdés A, Hernández García P. Factores de riesgo de bajo peso al nacer, estudio de tres años en el municipio Centro Habana. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en internet] 2008 [citado 8 diciembre 2010]; 24(4) [20 páginas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v24n4/mgi07408.pdf>

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

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

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

48. Cunningham FG et al. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Williams Obstetricia. Editorial Ciencias Médicas 2007; p. 489-532.

49. Albers LL, Overman B, Sedler KD. Intrapartum hypertension in a low risk obstetric population. J Nurse Midwifery 2008; 43 (2): 106-10.

50. Rinaudo PF, Lamb J. Fetal origins of perinatal morbidity and/or adult disease. Semin Reprod Med 2008; 26(5):436-45.

51. Rrybertt F. Patologías maternas, su efecto sobre el feto y el recién nacido. Rev Med Clin Condes 2008, 19(3): 236-44.

52. Riesgo reproductivo. De EcuRed, 14 de noviembre 2012. <http://www.ecured.cu/index.php>.

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

54. Siza JE. Risk factors associated with low birth weight of neonates among pregnant women attending a referral hospital in northern Tanzania. Tanzan J Health Res 2008; 10(1):1-8.

55. Umans JG. Approach to hypertension management in pregnancy. ASH. American Society of Hypertension Annual meeting. San Francisco 2009; p.87.

56. Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Molina Hernández O, Alfonso Pestano AD, Rodríguez Pérez M. El bajo peso al nacer: comportamiento de algunos factores asociados. Rev. Latin. Perinat. 17 (1) 2014.

57. Martínez Argudín XE, Duarte Duarte Y, Portales Gil E, Mirabal Martínez G. Factores maternos y bajo peso al nacer, Bahía Honda. 2011. <http://publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-1.html>

58. Mederos Ávila ME, Casas Fernández JA, Ramos Borlot DM, Arañó Rodríguez M, Abellás La O AC. Algunos factores biosociales y obstétricos de la enfermedad hipertensiva gravídica en el Hospital de Chitungwiza (Zimbabwe). MEDISAN 2010; 14(6) http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000600006lng=es&nrm=iso

59. Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005). Gac Sanit [serie en

-
- internet] 2008 [citado 11 enero 2009]; 22(5):396-403. Disponible en: http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_isc&pid=0213911120080005&lng=pt&nrm=iso.
60. López JI, Lugones Botell M, Mantecón Echevarría SM, González Pérez C, Pérez Valdés-Dapenal D. Algunos factores de riesgo relacionados con el bajo peso al nacer. 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000100006.
61. Guevara Cosme JA, Montejo Echavarría E, Fernández Meralles RM, Cordero Isaac R, Vilamil Blanco Y. Factores de riesgo del bajo peso al nacer en el Hospital Materno de Palma Soriano durante un trienio. MEDISAN 2009 [citado 20 diciembre 2008]; 13(2):24-36. http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issues&pid=1029-3019&lng=es&nrm=iso.
62. Domínguez Domínguez, Inés. Estudio del bajo peso al nacer en Cayo Hueso. Rev Haban Cienc Méd [revista en internet] 2010 [citado 8 diciembre 2010]; 9(4):588-594. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2010000400019&lng=es&nrm
63. Gala Vidal H, Crespo Mengana E, García Díaz RC, Bertrán Bahades J, Valón Rodríguez AO. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer en una comunidad venezolana. MEDISAN [revista en internet] 2010 [citado 8 diciembre 2010]; 14 (2): [11 páginas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000200011&lng=es&nrm=iso
64. Martínez Barreiro LA, Herrera León L. Un examen crítico del peso al nacer, en su relación con la edad gestacional, el tipo y resultado del embarazo. Revista Especializada en temas de población [revista en internet] 2008 [citado 12 marzo 2009]; 4(8): [12 páginas]. Disponible en: <http://www.cedena.uh.cu/Revista/portada.html>
65. Álvarez Ponce VA. Comportamiento de la enfermedad hipertensiva en la Sala de Cuidados perinatales [tesis]. La Habana: Hospital Docente Ginecoobstétrico Guanabacoa; 2007.
66. Herrera Alcázar V. Atención Prenatal. En: Álvarez Sintés R. Temas de Medicina General Integral. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas 2008; p. 225-31.
-

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA FETAL

Dr. Sergio Alejandro Muro Barragán.

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal
Hospital Médica Sur
Ciudad de México. México

INTRODUCCION

La **infección intraamniótica** es un factor etiológico del parto pretérmino con un vínculo causal solidamente respaldado por evidencia científica y que cuenta con un mecanismo fisiopatológico detalladamente descrito, incluso a nivel molecular, dentro del cual la inflamación juega un papel central. (1) Sin embargo, recientemente el concepto de **inflamación intraamniótica**, por sí mismo, ha cobrado gran relevancia dentro del campo de la medicina materno fetal puesto que cada vez se vuelve más evidente su asociación con el síndrome de parto pretérmino, aun en ausencia de infección, así como su capacidad de causar afectación fetal, ocasionando el **síndrome de respuesta inflamatoria fetal**.

Inflamación intraamniótica

Este término se refiere a la activación del proceso inflamatorio que se presenta a nivel de las membranas corioamnióticas y del líquido amniótico en respuesta a diversos estímulos presentes dentro de la cavidad amniótica, los cuales pueden ser de origen infeccioso o no infeccioso. La inflamación intraamniótica explica aproximadamente el 40% de las amenazas de parto prematuro y el 70% de las rupturas prematuras de membranas, lo cual pone en evidencia lo relevante de esta condición. (2)

El diagnóstico postnatal de la inflamación intraamniótica se realiza mediante el estudio histopatológico de la placenta, cuando se encuentra corioamnioitis aguda o evidencia de inflamación de la placa coriónica. Por corioamnioitis aguda nos referimos al término histopatológico cuya característica típica es la infiltración difusa de neutrófilos en las membranas corioamnióticas. Estos neutrófilos son de origen materno y migran desde la decidua hacia el corion y amnios, donde en condiciones normales, no se encuentran estas células; tal migración obedece a un gradiente quimiotáctico que se produce por un aumento en la concentración de citocinas en el líquido amniótico. De igual forma, los neutrófilos maternos que se encuentran en el espacio intervelloso se movilizan hacia la placa coriónica de la placenta, por lo tanto, la inflamación de la placa coriónica, exceptuando la vasculitis coriónica, es también una respuesta inflamatoria materna.

Es evidente que el estudio histopatológico de la placenta es siempre posterior al nacimiento y, por lo tanto, no puede ser usado para el diagnóstico prenatal. Es por ello, que las concentraciones en el líquido amniótico de citocinas, metaloproteinasas de matriz extracelular y otros productos liberados durante el curso de la inflamación se han estudiado para determinar si tienen valor

diagnóstico y pronóstico en casos de sospecha de inflamación intraamniótica. Hasta ahora, las **concentraciones elevadas de MMP-8 (metaloproteinasa de la matriz 8) e IL-6 (interleucina 6) en el líquido amniótico** parecen ser los mejores predictores de resultados perinatales adversos. (3)

La interleucina 6 (IL - 6) pertenece al grupo de citocinas TH2 (citocinas producidas principalmente por los linfocitos T colaboradores tipo 2), las cuales promueven la inmunidad humoral para protección contra patógenos extracelulares. La IL - 6 es un mediador mayor de la respuesta de fase aguda a la lesión tisular; puede estimular la producción de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, por el hígado. (4) La concentración elevada de IL-6 en el líquido amniótico ha sido utilizada para definir la inflamación intraamniótica; tomando como punto de corte una concentración de IL 6 > 2600 pg/mL en el líquido amniótico se identifica al 100% de los casos de inflamación intraamniótica, por lo que es considerado como el estándar de oro. El método convencional para determinar la IL - 6 es el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés), sin embargo, los resultados toman tiempo y, a menudo, no están disponibles en forma oportuna para la toma de decisiones clínicas, por lo que se han desarrollado pruebas rápidas que permiten tener resultados en pocos minutos. Estas pruebas diagnósticas rápidas presentan una correlación muy buena con la determinación clásica mediante ELISA y han mostrado ser buenos predictores de inflamación intraamniótica, invasión microbiana de la cavidad amniótica y lesiones inflamatorias de la placenta (corioamnioitis y funisitis). (5)

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) se han implicado en los mecanismos del parto, la ruptura de membranas y la infección intrauterina. La collagenasa de neutrófilos, también conocida como MMP-8, es un marcador sensible de inflamación en los fluidos corporales. Diversos estudios han demostrado que la MMP-8 está dramáticamente elevada en el líquido amniótico de pacientes con infección intraamniótica. Con un punto de corte de concentración de MMP-8 > 30 ng/mL se obtuvo una sensibilidad de 76%, especificidad 61%, VPP 62% y VPN 75% para el diagnóstico de infección intraamniótica y tuvo un mejor desempeño que la concentración de IL - 6 y el conteo de leucocitos en el líquido amniótico para predecir la duración del embarazo y resultados neonatales adversos en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino. La concentración de MMP-8 es un fuerte predictor de parto pretérmino inminente (nacimiento dentro de las 48 horas posteriores a la admisión) y de la duración del embarazo, lo cual se debe a que la MMP-8 es producida por neutrófilos activados en la cavidad amniótica, por lo tanto, su concentración puede reflejar no solo el número de neutrófilos, sino también el estado de activación de estas células, a diferencia de la IL - 6 que puede ser producida incluso por células no inflamatorias, como el amnios. (6)

De acuerdo a su etiología, la inflamación intraamniótica puede ser clasificada como sigue:

a. Inflamación intraamniótica asociada a microorganismos: aislamiento de microorganismos en el líquido amniótico asociado a un proceso inflamatorio. No siempre la presencia de microorganismos en la cavidad amniótica desencadena una respuesta inflamatoria, por lo que pueden identificarse microorganismos, por cultivo o por métodos moleculares, sin evidencia de infla-

mación, a lo cual se le conoce como **invasión microbiana o colonización de la cavidad amniótica**. **b.Inflamación intraamniótica estéril:** inflamación sin evidencia de microorganismos empleando cultivos y métodos moleculares. En este caso, la inflamación es inducida por “señales de peligro” liberadas bajo condiciones de estrés, lesión o muerte celular. (7)

Inflamación intraamniótica asociada a microorganismos

El ambiente intrauterino fue considerado durante mucho tiempo como estéril, sin embargo, este dogma clásico ha sido cuestionado durante la última década ya que hay evidencia de que la colonización de la microbiota intestinal comienza en el útero y también se han encontrado microorganismos en tejido placentario, sangre del cordón umbilical, membranas fetales, líquido amniótico y meconio mediante el empleo de técnicas más analíticas y sensibles con las que antes no se contaba. El resultado de algunos estudios ha permitido llegar a la hipótesis de que la decidua, el corion y el amnios constituyen un sistema de defensa innata altamente activo, que normalmente protege al feto de patógenos, pero tal vez no de organismos comensales benignos y de baja virulencia, que son los encontrados con mayor frecuencia asociados a inflamación intraamniótica. Aun no queda claro cómo se produce esta colonización, pero es posible que los microorganismos provengan de la vagina o del tracto digestivo materno, incluso de la cavidad oral. (8)

Se han propuesto 4 vías por las cuales los microorganismos pueden acceder a la cavidad amniótica:

1. **Ascendente:** Los microorganismos aislados en el líquido amniótico son similares a los del tracto genital y, por lo tanto, se considera que la vía ascendente es la forma más frecuente de infección.
2. **Hematógena:** Las bacterias implicadas en la infección periodontal se han encontrado en el líquido amniótico, sugiriendo que la vía hematógena con diseminación transplacentaria también puede ocurrir.
3. **Iatrógena:** Introducción accidental secundaria a un procedimiento invasivo (biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis, cordocentesis o fetoscopia).
4. **Siembra por flujo retrógrado de la cavidad peritoneal a través de las trompas de Falopio.** Sin embargo, la evidencia que apoya esta vía es limitada. (3)

La invasión microbiana ascendente del tracto genital inferior parece ser la vía más frecuente para la infección intraamniótica. A continuación se describen los estadios de la infección intraamniótica ascendente:

Estadio I. Cambio en la flora microbiana vaginal / cervical o la presencia de organismos patógenos en el cérvix. La corioamnioitis es causada por infección polimicrobiana en 30% de los casos, con patógenos no tradicionales, la mayoría de ellos de baja virulencia. El microorganismo más frecuentemente implicado es el micoplasma (*Ureaplasma spp*), aproximadamente en un 30% de las infecciones intraamnióticas.

Estadio II. Infección coriodecidual localizada. Los microorganismos residen en el polo inferior del útero, entre el amnios y el corion.

Estadio III. Infección intraamniótica. Los microorganismos pasan a través del amnios hacia la cavidad amniótica, lo cual conduce a una infección intraamniótica. Hay evidencia experimental de que las bacterias pueden cruzar las membranas intactas. La invasión microbiana de la cavidad amniótica es un prerrequisito para la invasión difusa del amnios y del corion.

Estadio IV. Invasión fetal. Los microorganismos pueden invadir al feto por diversas puertas de entrada, dentro de las que se encuentran el tracto respiratorio, el tubo digestivo y la piel.

La invasión microbiana de la cavidad amniótica induce una respuesta inflamatoria local y ésta se acompaña de un aumento considerable en la concentración de citocinas proinflamatorias como IL-1, Factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, IL - 6, IL - 8 y CXCL - 6. El amnios y la decidua /corion responden a los productos bacterianos aumentando la expresión de IL - 1 beta y FNT alfa. El amnios también sintetiza IL - 8. El gradiente de concentración de citocinas que se establece a través de las membranas corioamnióticas y la decidua es responsable de la infiltración difusa de neutrófilos en las membranas corioamnióticas, generando corioamnioitis aguda, la cual es considerada como el marcador histopatológico de inflamación intraamniótica. (9)

Inflamación intraamniótica estéril

De acuerdo a algunos estudios, la inflamación estéril es más frecuente que la infección intraamniótica en pacientes con parto pretérmino con membranas intactas, ruptura prematura de membranas pretérmino y pacientes asintomáticas con cérvix corto. (3)

El “**modelo de peligro**” de activación del sistema inmune se basa en la premisa de que la respuesta inmune innata, de la que forma parte la inflamación, se preocupa más por “el daño” que por “lo extraño o ajeno” y, por lo tanto, la reacción inmune se pone en acción debido a las “señales de alarma” liberadas por los tejidos lesionados más que por el reconocimiento de los agentes que lo causaron (“lo extraño o ajeno”). Ejemplos de “señales de alarma” son aquellas liberadas por las células necróticas del huésped que han sido dañadas por insultos (microbianos o no microbianos), conocidas como patrones moleculares asociados a peligro (DAMP por sus siglas en inglés), estas se unen a receptores de reconocimiento de patrones (PRR por sus siglas en inglés) presentes en el amnios, iniciando una respuesta inflamatoria. Por lo tanto, estos receptores de reconocimiento de patrones no solo se unen a microorganismos, sino que también pueden identificar señales del huésped producidas en el contexto de una lesión de origen no infeccioso (trauma, isquemia, lesión por reperfusión, cristales de urato, lesiones químicas, entre muchas otras), por lo que se ha propuesto como el mecanismo fisiopatológico de la inflamación **intraamniótica estéril**. (4)

En los últimos años se ha sugerido que el envejecimiento prematuro (senescencia) de la placenta y de las membranas fetales es uno de los principales responsables de la respuesta inflamatoria no infecciosa observada en mujeres con ruptura de membranas pretérmino. (2) Al término de la gestación, el estrés oxidativo y la senescencia de las membranas fetales son respuestas, aparentemente fisiológicas, que conducen al trabajo de parto; hallazgos similares encontrados en los casos de ruptura prematura de membranas pretérmino sugieren que la exposición a tabaquismo,

obesidad y sobrepeso, estrés psicosocial y deficiencias de nutrientes antioxidantes, hacen que las especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) se acumulen, activando la senescencia prematura de las membranas fetales. Una característica del fenotipo de senescencia es la detención irreversible del crecimiento en la fase G1 del ciclo celular;

A diferencia de la apoptosis, estas células persisten, alteran su función y cambian el entorno del tejido, induciendo un patrón característico de marcadores inflamatorios similares a los que se ven en la ruptura prematura de membranas pretérmino. Con base en esto, se ha propuesto que el estrés oxidativo crónico en respuesta a la exposición sostenida a factores de riesgo durante el embarazo podría promover la senescencia de las células de las membranas corioamnióticas y la activación de una respuesta inflamatoria, en ausencia de infección, que podría causar ruptura prematura de membranas pretérmino. (10)

Relación de inflamación intraamniótica y síndrome de parto pretérmino

La relación existente entre inflamación intraamniótica y diversas entidades clínicas asociadas al parto pretérmino: ruptura prematura de membranas pretérmino, trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras y acortamiento asintomático de cérvix.

Pacientes asintomáticas con cérvix corto

En un estudio retrospectivo realizado por Romero y colaboradores¹¹, en el cual se incluyeron 108 mujeres asintomáticas con embarazo único y cérvix corto (definido como una longitud cervical por ultrasonido transvaginal < 25 mm) diagnosticado antes de las 24 semanas, a las cuales se les realizó amniocentesis para análisis bioquímico y microbiológico, encontraron inflamación intraamniótica (definida como una concentración en líquido amniótico de IL - 6 \geq 2.6 ng/mL) en el 17% de las pacientes (18/108), de las cuales el 83% fueron de tipo estéril (15/18).

Los principales hallazgos de este estudio fueron: 1) la inflamación intraamniótica estéril estuvo presente en el 14% de las mujeres asintomáticas con cérvix corto y fue más frecuente que la inflamación intraamniótica asociada a microorganismos (3%); y 2) las pacientes con cérvix corto e inflamación intraamniótica estéril tuvieron una tasa más alta de parto prematuro espontáneo y un intervalo amniocentesis - parto más corto que aquellas sin inflamación intraamniótica. (11)

Vaisbuch y colaboradores (12) en un estudio muy similar, pero con un menor número de pacientes (N= 47) y considerando una medida ultrasonográfica < 15 mm del cérvix como punto de corte para diagnosticar cérvix corto y una concentración de MMP-8 > 23 ng/mL como criterio de inflamación intraamniótica, el 23% de los casos tuvo inflamación (11/47) y en el 91% de estos no se logró el aislamiento de microorganismos (10/11) por lo que fue considerada estéril.

En este estudio se encontró un porcentaje mayor de inflamación intraamniótica estéril (21%) dentro del grupo de pacientes asintomáticas con cérvix corto, pero, al igual que lo reportado por Romero, fue significativamente más frecuente la inflamación estéril que la asociada a microor-

ganismos (21% vs 2%). Otras conclusiones de este estudio fueron: el riesgo de parto pretérmino espontáneo dentro de los 7 días posteriores al diagnóstico de cérvix corto entre las paciente con inflamación intraamniótica es del 40% (contra 5.7% sin inflamación) y el 80% nacen antes de las 32 semanas (contra 57% de los casos sin inflamación). (12)

En el grupo de pacientes asintomáticas con cérvix corto diagnosticado antes de las 24 semanas de gestación, una de cada 5 aproximadamente, tendrá inflamación intraamniótica y en su mayoría no estará asociada a la presencia de microorganismos, es decir, será clasificada como estéril. La identificación de inflamación en estas pacientes tiene utilidad pronóstica, puesto que su presencia se asocia a parto pretérmino en un intervalo de tiempo menor comparado con aquellas pacientes sin evidencia de inflamación.

Pacientes con trabajo de parto pretérmino y membranas íntegras

En las pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras se ha encontrado una asociación mas estrecha con la presencia de inflamación intraamniótica y, sobre todo, con el tipo estéril, como quedó demostrado en el estudio realizado por Romero y colaboradores (13) donde participaron 135 pacientes entre 20 - 36.6 semanas de gestación que presentaron contracciones uterinas regulares (al menos 3 en 30 minutos) y cambios cervicales documentados, a las que se les realizó amniocentesis para evaluar infección intraamniótica. Se encontró una concentración de IL - 6 \geq 2.6 ng/mL (criterio diagnóstico para inflamación intraamniótica utilizado en el estudio) en el 37% de las pacientes (50/135), de las cuales, 7 de cada 10 fueron clasificadas como estériles (35/50). A menor edad gestacional al nacimiento, mayor asociación con inflamación intraamniótica, así, en los embarazos que terminaron a las 30 semanas o antes, se demostró inflamación intraamniótica en el 85% (60% estéril y 25% asociada a microorganismos).

Resultados similares se encontraron en un estudio realizado por Yoon y colaboradores (14), en el que 63 de 206 pacientes con trabajo de parto antes de las 36 semanas de gestación (30%) tuvieron inflamación intraamniótica documentada (IL \geq 2.6 ng/mL en una muestra de líquido amniótico) y en el 70% de ellas no fue posible demostrar la presencia de microorganismos a través de cultivos (44/63).

De estos estudios podemos resumir que una de cada 3 pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras tendrán inflamación intraamniótica y, al igual que en el grupo de asintomáticas con cérvix corto, la mayor parte serán de tipo estéril (aproximadamente el 70%). Otra conclusión importante es que en este grupo de pacientes, la inflamación intraamniótica estuvo presente con mayor frecuencia conforme la edad gestacional al nacimiento fue menor.

Pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino

La mayor asociación encontrada entre la inflamación intraamniótica y el síndrome de parto pretérmino ha sido en el contexto de ruptura prematura de membranas (RPM). De 59 mujeres con embarazo único y ruptura prematura de membranas ocurrida a una edad gestacional menor a

las 35 semanas, incluidas en un estudio retrospectivo realizado por Romero y colaboradores (7), el 58% (34/59) tuvieron inflamación intraamniótica y, en este caso, la distribución fue similar entre la asociada a microorganismos y la estéril (50% cada una).

A menor edad gestacional en la que ocurrió la ruptura de membranas, mayor fue la frecuencia de inflamación intraamniótica (< 25 semanas 92%, 25 - < 33 semanas 49% y 33 - 35 semanas 33%). La inflamación intraamniótica estéril tuvo una frecuencia igual o mayor que la asociada a microorganismos en los casos de RPM a partir de las 25 semanas de gestación, pero en el grupo de < 25 semanas la inflamación asociada a microorganismos estuvo presente en un porcentaje muy superior (64.3% vs 28.6%). De esto se concluyó que la intensidad de la respuesta inflamatoria intraamniótica contra los microorganismos es más fuerte cuando la RPM ocurre temprano en el embarazo.

Con base en la evidencia mostrada en los artículos previos, se puede observar una clara tendencia al aumento en la frecuencia de inflamación intraamniótica conforme aumenta la severidad del cuadro clínico del síndrome de parto pretérmino, estando presente en alrededor del 20% de las pacientes asintomáticas con cérvix corto, en un poco más del 30% de pacientes con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras y casi en el 60% de pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino. Se confirmó la aseveración citada previamente de que, al menos en estos tres escenarios clínicos, la inflamación intraamniótica estéril fue igual o más frecuente que la asociada a microorganismos.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (SRIF)

Aproximadamente el 30% de los casos de invasión microbiana de la cavidad amniótica progresa a un estadio IV, es decir, se documenta invasión fetal mediante hemocultivos positivos obtenidos por cordocentesis. Los sitios de entrada para las bacterias en el feto incluyen el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal, la piel, la conjuntiva y el oído. Una vez que los microorganismos obtienen acceso a la mucosa fetal, son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y la unión a dichos receptores puede provocar una respuesta inflamatoria localizada. Posteriormente, los microorganismos que llegan a la circulación fetal pueden desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica. Pero, al igual que en la inflamación intraamniótica, en algunos casos de esta activación del sistema inmune innato fetal no se ha demostrado presencia de microorganismos y se asume que pueda ser secundaria a la liberación de “señales de alarma”, cuyo origen no está claro, pero pueden deberse a insultos que ocasionan muerte celular. (3)

El sistema hematopoyético, las glándulas suprarrenales, el corazón, el cerebro, los pulmones y la piel han sido descritos como los “órganos blanco” de esta respuesta inflamatoria sistémica fetal, la cual puede progresar a disfunción orgánica múltiple, choque séptico e incluso a la muerte si no ocurre el nacimiento en forma oportuna. Esto es muy similar a lo que ocurre en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica descrito en los adultos (SIRS por sus siglas en inglés), es por ello que se acuñó el término **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal (FIRS por sus siglas inglés)** para referirse a la condición caracterizada por la activación sistémica del sistema inmune

innato fetal, que se estudió originalmente en fetos con trabajo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas pretérmino. Los fetos afectados tienen evidencia de compromiso multiorgánico, una tasa de morbilidad más alta después del ajuste por edad gestacional y son más propensos al nacimiento pretérmino. (4)

A diferencia del SIRS, para establecer el diagnóstico de FIRS no se pueden utilizar los signos vitales, por lo que su definición clásica se basó en la concentración plasmática fetal de IL-6 asociada con resultados adversos neonatales. En el estudio publicado por Gómez y colaboradores, se demostró que los fetos con concentraciones plasmáticas de IL-6 > 11 pg / ml tienen una tasa más alta de morbilidad neonatal grave que aquellos con niveles iguales o menores (77.8% vs 29.7%), por lo que se estableció este punto de corte para la definición del FIRS. (15)

La inflamación del cordón umbilical y de los vasos coriónicos en la placa coriónica de la placenta son de origen fetal. Los neutrófilos que invaden las paredes de los vasos del cordón umbilical migran desde la circulación fetal; se cree que los neutrófilos son atraídos desde la luz de los vasos umbilicales hacia la gelatina de Wharton por un gradiente quimiotáctico secundario a la elevación de citocinas en el líquido amniótico. La funisitis aguda inicia con la inflamación de la vena umbilical (flebitis), para posteriormente involucrar las paredes de las arterias (arteritis); esto ocurre en diferentes puntos a lo largo del cordón (multifocal), los cuales después se unen ocasionando su afectación completa. La funisitis está asociada con activación endotelial, que es un mecanismo clave en el desarrollo del daño multiorgánico. Por lo tanto, la **funisitis aguda** (inflamación del cordón umbilical) y la **vasculitis coriónica** (inflamación de los vasos coriónicos de la placa coriónica de la placenta) son marcadores histopatológicos de inflamación fetal. La severidad de la funisitis aguda es un indicador de la severidad del FIRS, de esta forma, la presencia de arteritis es evidencia de una respuesta inflamatoria fetal más avanzada. (16)

Como se describió previamente, en respuesta a agentes infecciosos y/o productos inflamatorios en el líquido amniótico, se activa el sistema inmune innato fetal ocasionando inicialmente inflamación y lesión en el compartimento amniótico y en diversos órganos fetales que están en contacto con el líquido amniótico, con las siguientes repercusiones:

Pulmón: Se ha demostrado un aumento en lípidos surfactantes y proteínas asociadas a surfactante A, B y C (SP A, B y C por sus siglas en inglés) en los fetos con FIRS. Esto se debe a que al aumentar la producción de IL-6 por células inmunocompetentes fetales, macrófagos alveolares y células alveolares tipo II se promueve la maduración pulmonar al estimular la síntesis de SP-A. A su vez, la SP-A es capaz de estimular la producción de IL-6 y FNT - alfa y promover la fagocitosis de patógenos pulmonares específicos por macrófagos alveolares. Estos factores justifican que, a pesar de que la inflamación intraamniótica está fuertemente relacionada con parto pretérmino, ha disminuido el riesgo de síndrome de distrés respiratorio en algunos estudios. Por otro lado, las citocinas producidas en el contexto de inflamación intraamniótica son aspiradas por el feto y entran en contacto con el epitelio respiratorio, lo cual induce inflamación pulmonar. Esto genera alteración en la regulación de factores de crecimiento y en las proteínas estructurales del mesenquima (elastina) dando como resultado hipertrofia de músculo liso en las arteriolas y

proliferación de fibroblastos en la adventicia, así como disminución en el número de alveolos y septos. Estos cambios estructurales pueden producir aumento en el riesgo de displasia broncopulmonar. (17)

Piel: La piel de fetos pretérmino expuestos a corioamnioitis muestra infiltración de la dermis superficial por neutrófilos, linfocitos e histiocitos, estos datos demuestran que la dermatitis es un componente del FIRS. Apoyando los datos obtenidos en humanos, la inyección intraamniótica de lipopolisacárido bacteriano (LPS) incrementa la IL - 1 beta, IL - 6, IL - 8 y FNT alfa en la piel del feto de oveja. En este mismo modelo animal, también se ha demostrado que la inflamación de la piel fetal necesita la exposición directa al LPS, por lo que se considera una respuesta primaria de la inflamación sistémica. (18)

Intestino: Los modelos animales de corioamnioitis han mostrado disminución en la integridad de la barrera epitelial, disminución en la proliferación, maduración y diferenciación de enterocitos y aumento en atrofia de vellosidades y disminución en su desarrollo. La exposición de las células epiteliales fetales a endotoxinas/LPS causa una producción excesiva de IL -8, la cual recluta neutrófilos. En virtud de que la enterocolitis necrotizante se caracteriza por una infiltración excesiva de neutrófilos que contribuyen a la necrosis inflamatoria, estos experimentos indican que la corioamnioitis induce cambios patológicos en el intestino que pueden predisponer a los fetos afectados por FIRS a presentar esta enfermedad. Posteriormente, ocurre modulación inmune en los órganos linfoides (timo, bazo y nódulos linfáticos) y en la sangre a través de vías de señalización procedentes del compartimento amniótico.

Timo: El timo fetal muestra cambios en respuesta a inflamación / infección. El estudio histopatológico de fetos que murieron por corioamnioitis muestra disminución en el volumen del timo, disminución en el índice corticomedular y reducción en el número de timocitos. Estos cambios pueden representar la migración de linfocitos a los órganos afectados, sin embargo, la apoptosis es otro mecanismo que justificaría la disminución en el tamaño del timo. La apoptosis se debería a la activación del eje hipotálamo - hipófisis - adrenales en la fase aguda de la respuesta fetal a la infección, la cual se acompaña de aumento en la concentración de IL - 1 (un potente estimulante de este eje), IL - 6, FNT - alfa y glucocorticoides; los niveles elevados de estas citocinas, causan apoptosis de los timocitos resultando en involución de la glándula. El timo también ha mostrado reducción en su tamaño después de la exposición a esteroides sintéticos en los fetos de diversos modelos animales y en cultivos de timocitos humanos. (19)

Bazo y Nódulos linfáticos: En modelos animales de corioamnioitis (inyección intraamniótica de LPS en ovejas) se ha documentado aumento en el tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos posteriores y el bazo¹⁷. La respuesta a la lesión en los órganos fetales no solamente ocurre por el contacto directo con los microorganismos y/o los productos inflamatorios, ya que también se ve afectación en órganos distantes, como lo que ocurre con el cerebro.

Cerebro: Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que la inflamación y la infección

pueden dañar directamente el cerebro en desarrollo y se ha demostrado que el cerebro inmaduro es particularmente vulnerable a estas agresiones. Los mecanismos celulares de la lesión de la sustancia blanca en el cerebro en desarrollo siguen siendo inciertos, pero ahora hay cada vez más pruebas de que los oligodendrocitos inmaduros son particularmente sensibles a una variedad de insultos, como la hipoxia-isquemia y la inflamación. El daño a los progenitores de oligodendrocitos puede contribuir a la interrupción en el desarrollo y la maduración de oligodendrocitos formadores de mielina produciendo lesión de la sustancia blanca.

También se ha informado lesión cerebral fetal de sustancia blanca después de la exposición a endotoxinas en modelos animales con ovejas. En estos experimentos, el tratamiento con LPS dio como resultado infiltrados inflamatorios focales y lesiones quísticas en la sustancia blanca periventricular, activación de la microglia en la sustancia blanca, daño a los astrocitos y pérdida de oligodendrocitos. Cuando el LPS fue aplicado en forma crónica, hubo infiltración de microglia / macrófagos en el cerebro, lesión axonal y un número reducido de precursores de oligodendrocitos en las lesiones focales de la sustancia blanca.

Parece que esta lesión cerebral mediada por LPS ocurre en ausencia de hipotensión o hipoxemia y, por lo tanto, representa un efecto directo de la inflamación. De hecho, ahora se ha demostrado que el LPS no solo conduce a una respuesta inflamatoria genérica sino que también se une a receptores específicos de la superficie celular, incluidos algunos tipos de PRR, lo que lleva a la activación y amplificación de la respuesta inmune innata, la cual juega un papel fundamental en el daño tisular. (20)

La infección y la inflamación parecen volver más susceptible al cerebro fetal a otros insultos como la hipoxia- isquemia; esto se debe a que la exposición a las citocinas proinflamatorias puede reducir el umbral en el que la hipoxia se vuelve neurotóxica, lo que hace que el cerebro sea más vulnerable a los ataques hipóxicos. Los estudios epidemiológicos indican que la exposición de fetos de término tanto a la inflamación como a la hipoxia-isquemia aumenta significativamente el riesgo de parálisis cerebral espástica en comparación con la exposición a hipoxia en forma aislada. (21)

FIRS y resultados neonatales

Otras de las características de los fetos con activación del sistema inmune innato es que tiene una mayor morbilidad y mortalidad al nacimiento, aun después del ajuste para edad gestacional.

Lui y colaboradores (22) publicaron un estudio prospectivo en el que dieron seguimiento a 216 recién nacidos prematuros (26 - 34 semanas de gestación), clasificándolos de acuerdo a la presencia, por estudio histopatológico, de inflamación materna (IM) y de inflamación fetal (IF) en tres grupos: IM+/IF+ , IM+/IF- y IM-/IF-. La incidencia del síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR) en los grupos con inflamación materna, con y sin inflamación fetal (IM+/IF+ y IM+/IF -) fue significativamente menor que en el grupo sin evidencia de inflamación. El análisis de regresión logística mostró que el grupo con inflamación materna y fetal (IM+/IF+) tuvo una

menor incidencia de SDR neonatal (OR 0.076, IC 95% 0.009 - 0.624). La incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) Grado 2 o superior fue significativamente mayor en el grupo con inflamación materna y fetal que en los otros grupos. El análisis de regresión logística también mostró que la presencia de inflamación materna y fetal se asoció con un aumento de la incidencia de HIV grado 2 o superior (OR 4.08, IC 95% 1.259 - 13.24).

Sin embargo, estos resultados no han sido consistentes en otros estudios, como lo demuestra la publicación de Ozalcaya y colaboradores (23) donde el síndrome de distrés respiratorio se asoció en forma significativa con el diagnóstico bioquímico de FIRS, así como la falla orgánica múltiple y una mayor mortalidad. Este estudio incluyó a 84 recién nacidos prematuros (24 - 36 semanas), de los cuales 52 tuvieron el diagnóstico de FIRS mediante una medición de IL 6 > 11 pg/mL en la sangre de cordón umbilical.

Conjuntando tanto criterios histopatológicos como bioquímicos de FIRS, en un estudio realizado en la India, donde se incluyeron 120 recién nacidos prematuros (26 - 34 semanas), los cuales fueron separados en dos grupos dependiendo de la presencia de hallazgos inflamatorios en la placenta y/o IL 6 \geq 11 pg/mL en la sangre de cordón umbilical, se encontró que la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo con FIRS (OR = 2.44; IC del 95%: 1.14 - 5.26) y hubo una asociación significativa con disminución en la media del coeficiente de desarrollo motor en comparación con el grupo sin FIRS, al año de seguimiento. No hubo diferencias significativas en los otros desenlaces considerados dentro del estudio, incluidos: síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante. (24)

Yoon y colaboradores (25) informaron la participación del FIRS en la fisiopatología de la parálisis cerebral en neonatos prematuros. Este grupo siguió por tres años a un número de 123 niños que nacieron prematuros (\leq 35 semanas de gestación), hijos de madres que se sometieron a una amniocentesis para el estudio bioquímico del líquido amniótico. Los autores encontraron que, después del ajuste para la edad gestacional al momento del parto, el riesgo de desarrollar parálisis cerebral fue mayor en los casos con aumento de las concentraciones de IL-6 (OR 6.4, IC 95% 1.3 - 33.0) y aumento de las concentraciones de IL-8 en el líquido amniótico (OR 5.9, IC 95% 1.1 - 30.7) y funisitis (OR 5.5, IC 95% 1.2 - 24.5), todos ellos marcadores de FIRS.

A pesar de las diferencias metodológicas y de la divergencia en los resultados, todos los estudios concluyen que la morbilidad y la mortalidad es mayor en los recién nacidos prematuros con FIRS al compararlos con aquellos que no tienen evidencia de activación del proceso inflamatorio. (22-25)

Evaluación ultrasonográfica de FIRS

Se ha reportado la presencia de material hiperecogénico flotante dentro del líquido amniótico en las proximidades del cuello uterino en mujeres con trabajo de parto prematuro. Este hallazgo ecográfico se ha denominado "lodo" del líquido amniótico ("sludge" en inglés). El "lodo" del líquido amniótico se ha identificado como un factor de riesgo independiente para parto prematuro inminente, corioamnionitis histológica e invasión microbiana de la cavidad amniótica en

pacientes con trabajo de parto pretérmino espontáneo y membranas intactas. Sin embargo, la etiología del “lodo” aun no está clara, puesto que se ha atribuido a coágulos sanguíneos, meconio, vernix y biopelículas microbianas intraamnióticas. En un estudio publicado por Yoneda y colaboradores (26), se encontró una mayor concentración de IL - 8 en el líquido amniótico de pacientes con presencia de lodo durante el ultrasonido transvaginal, así como una mayor frecuencia de corioamnionitis histológica en este mismo grupo de pacientes, por lo que se concluyó que el hallazgo ultrasonográfico de lodo fetal se asocia con inflamación intraamniótica, con o sin microorganismos.

Puesto que el diagnóstico prenatal de FIRS requiere de un procedimiento invasivo (amniocentesis), con los respectivos riesgos propios de la intervención; se ha tratado de emplear otros medios para identificar a aquellos fetos afectados. Con el gran desarrollo tecnológico, la imagen por ultrasonido permite obtener información no solo de alteraciones en la forma de los órganos involucrados en el FIRS, sino también de su función. Es por ello que a continuación se muestra una tabla basada en la publicada por Mastrolia y colaboradores (27), donde se resumen los hallazgos ecográficos más prometedores para, en un futuro cercano, lograr el diagnóstico no invasivo del síndrome de respuesta inflamatoria fetal.

Tratamiento: Se han propuesto varias estrategias para interrumpir el curso del FIRS:

1. **Nacimiento.** Al extraer al feto del ambiente inflamatorio / infeccioso en el que se encuentra, se puede evitar y/o limitar la activación de su sistema inmune innato, sin embargo, los riesgos secundarios a la prematuridad deben ser ponderados para decidir el mejor momento para el nacimiento.

2. **Tratamiento antimicrobiano de mujeres en las que el FIRS se debe a la invasión microbiana de bacterias susceptibles.** Como parte del manejo expectante después de ruptura prematura de membranas lejos del término, en conjunto con los corticosteroides antenatales, se indican antibióticos de amplio espectro para prevenir bacteremia, corioamnionitis y FIRS, aunque con un éxito limitado. Esto se debe a que las membranas amnióticas y el cordón umbilical no tienen una red capilar suficiente para que el antibiótico de la circulación materna alcance concentraciones óptimas en estas superficies para la eliminación de las bacterias que las colonizan. Otro factor a considerar es que, a pesar de que la orina fetal contiene antibiótico, ésta abandona la cavidad amniótica muy rápido, a consecuencia de la ruptura de las membranas, y por lo tanto es incapaz de eliminar las bacterias presentes. (28)

En la revisión sistemática realizada por Cousens y colaboradores (29), se encontró fuerte evidencia de que los antibióticos usados en la RPM pretérmino reducen el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (RR = 0.88; IC 95%: 0.80 - 0.97) y de inicio temprano de infección postnatal (RR = 0.61; IC 95%: 0.48 - 0.77), por lo que se concluyó que los antibióticos reducen las complicaciones debidas al parto prematuro e infección postnatal en países desarrollados. Hay evidencia de moderada calidad de que, en entornos de bajos ingresos donde el acceso a otras intervenciones (esteroides prenatales, terapia con surfactantes y ventilación) es limitada, los an-

Órgano Parámetro evaluado / Modalidad de ultrasonido	Tipo de alteración	Fisiopatología (hipótesis)
<p>Corazón</p> <p>Cociente EA / Doppler convencional</p> <p>E= velocidad de llenado ventricular temprano o pasivo.</p> <p>A= velocidad de llenado ventricular tardío o activo.</p> <p>Este parámetro evalúa el componente diastólico del ciclo cardíaco.</p>	Aumento	Aumento en la distensibilidad o capacidad de relajación miocárdica del ventrículo izquierdo como un efecto protector para evitar la isquemia cerebral in utero, cuando el volumen sistólico y el gasto cardíaco no pueden ser mantenidos.
<p>Corazón</p> <p>Índice de función miocárdica o índice de Tei / Doppler convencional</p> <p>Cociente entre los tiempos diastólicos isovolumétricos (contracción + relajación) y el tiempo de eyección.</p> <p>Este parámetro evalúa la función cardíaca global</p>	Aumento	Distensión del ventrículo izquierdo debido a un aumento en la resistencia de la arteria cerebral, como un mecanismo de protección contra el oxígeno y la endotelina, lo cual provoca una disminución del flujo y un menor tiempo de eyección.
<p>Corazón Deformación miocárdica (strain) y tasa de deformación (strain rate) / Doppler trazar color. Strain= cambio de longitud de un segmento miocárdico desde su longitud inicial. Strain rate = cambio del strain en función del tiempo. Permite una evaluación directa del movimiento del miocardio.</p>	<u>Inversión y picos sistólicos positivos</u>	Aumento de la relajación ventricular asociada con la invasión microbiana de la cavidad amniótica, lo cual provoca movimientos paradójicos del miocardio, con expansión longitudinal en la sístole.
<p>Timo Perímetro y diámetro transverso / 2 D.</p>	Disminución (< p 5)	Disminución en el índice corticomedular por el cambio a un microambiente proinflamatorio y migración de linfocitos hacia los órganos afectados o por apoptosis de timocitos.
<p>Bazo Patrón de flujo de la vena esplénica / Doppler convencional.</p>	Pulsatilidad	Cambios en el sistema venoso fetal transmitidos a través de la vena porta y/o cambios en la distensibilidad del vaso.
<p>Glándula suprarenal Volumen de la glándula y medición de la zona fetal / 2D y 3 D .</p>	Aumento Volumen_ Alargamiento de zona fetal > 49.5%.	Aumento en la producción hormonal en la zona central de la glándula adrenal fetal (zona fetal).
<p>Riñones Índice de líquido amniótico / 2D.</p>	Disminución (Oligohidramnios)	Disminución de la producción de orina fetal debido a la redistribución del flujo sanguíneo desde los riñones como parte de la respuesta del huésped a los productos microbianos.

tibióticos usados en la RPM pretérmino podrían prevenir el 4% de las muertes neonatales por complicaciones de la prematuridad y el 8% de las debidas a infección.

En el último metaanálisis sobre el uso de antibióticos en la ruptura prematura de membranas, se concluyó que la prescripción rutinaria de antibióticos para mujeres con ruptura prematura de membranas se asocia con prolongación del embarazo y disminución en una serie de complicaciones neonatales a corto plazo, pero sin haber reducción significativa en la mortalidad perinatal. A pesar de la falta de evidencia de los beneficios a largo plazo, la disminución en las complicaciones neonatales a corto plazo son tales, que se recomienda la prescripción rutinaria de antibióticos. La evidencia científica no muestra que algún antibiótico en particular sea superior al resto de los empleados en la mayoría de los esquemas, pero, debido a su asociación con mayor riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal, se sugiere evitar el uso de amoxicilina con ácido clavulánico (30).

Es por ello que en la mayoría de las guías internacionales sobre el tema, se recomienda que en caso de ruptura prematura de membranas a una edad gestacional ≤ 32 semanas, se deben administrar antibióticos a las mujeres que no están en trabajo de parto para prolongar el embarazo y disminuir la morbilidad materna y neonatal. (28)

Los esquemas antimicrobianos frecuentemente empleados incluyen ampicilina y / o eritromicina. Sin embargo, los anaerobios y los micoplasmas que están frecuentemente involucrados en la RPM pretérmino, no están adecuadamente cubiertos por antibióticos de uso rutinario en la práctica clínica. Usando un esquema que incluyó ceftriaxona, claritromicina y metronizadol, Lee y colaboradores (31) reportaron un mayor intervalo de tiempo entre la administración del antibiótico y el nacimiento, menor tasa de corioamnioitis aguda y funisitis (marcadores histopatológicos de inflamación intraamniótica y fetal), disminución en tasa de hemorragia intraventricular y parálisis cerebral y mejores resultados perinatales en embarazos con infección / inflamación intraamniótica, pero no en aquellos sin inflamación.

Anteriormente, cuando se detectaba inflamación intraamniótica en pacientes con cultivos de líquido amniótico negativos para microorganismos, la mayoría de los investigadores recomendaba tratamiento empírico con antibióticos, asumiendo que no se había detectado la presencia de microorganismos con la técnica de cultivo empleada. Sin embargo, puesto que se ha demostrado que existe la inflamación intraamniótica estéril, esta recomendación ha sido recientemente cuestionada. Para generar estrategias terapéuticas apropiadas para estos casos, se deberá primero identificar la “señal de peligro” que induce la inflamación intraamniótica. (11)

En conclusión, los antibióticos, en el contexto de una ruptura prematura de membranas pretérmino, parecen ser de utilidad a corto y mediano plazo por lo que se sugiere su empleo, aunque la relevancia de sus beneficios a largo plazo aun es tema de discusión. Se remite al lector a las guías nacionales y/o internacionales aplicables en su país para el uso de antibióticos en esta situación clínica.

En el caso de trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras, la revisión sistemática más actual no demostró ningún beneficio del uso de antibióticos profilácticos en los resultados neonatales importantes, aunque sí mostró cierta reducción en la infección materna. Por el contrario, se encontró un daño potencial, a corto y largo plazo, para los hijos de madres expuestas a antibióticos. Por lo tanto, la evidencia apoya que no se administren antibióticos de manera rutinaria a mujeres con trabajo de parto pretérmino con membranas íntegras en ausencia de signos evidentes de infección. (32)

3. Agentes que regulan la respuesta inflamatoria, como las citocinas antiinflamatorias (es decir, IL-10), anticuerpos contra el factor inhibidor de la migración de macrófagos y los antioxidantes, pueden prevenir el parto prematuro, la lesión neonatal y la morbilidad perinatal a largo plazo. (4)

Cabe destacar que como parte del tratamiento estándar de las pacientes con parto prematuro espontáneo se incluye la administración de glucocorticoides, como inductores de madurez pulmonar, y de sulfato de magnesio, para reducir el riesgo de parálisis cerebral. Aparte de sus grandes beneficios en los recién nacidos prematuros, es de notarse que ambos fármacos tienen propiedades antiinflamatorias conocidas, por lo que parte de su efecto benéfico en el síndrome de parto pretérmino podría radicar en sus efectos antiinflamatorios por sí mismos. (11)

Del mejor entendimiento de los mecanismos desencadenantes de la cascada inflamatoria en el feto, se derivaran mejores estrategias terapéuticas, para así atacar una de las principales aristas del síndrome de parto pretérmino y de este modo lograr impactar en la tasa de nacimientos prematuros, la cual ha permanecido sin cambios en los últimos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113 Suppl 3:17-42.
 2. Palacio M, Ferrero S, Murillo C, Cobo T. Riesgo de prematuridad. En: Actualización en Medicina Maternofetal. Barcelona, España: Fetal i+D Education; 2018: 99 - 115.
 3. Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *AJOG* 2015; 213: S29 - S52.
 4. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 652 - 683.
 5. Chaemsathong P, Romero R, et al. A point of care test for interleukin - 6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra - amniotic inflammation / infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 360 - 367.
 6. Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Value of amniotic fluid neutrophil collagenase concentrations in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1143 - 1148.
 7. Romero R, Miranda J, Chaemsathong P, et al. Sterile and microbial - associated intra - amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1394 - 1409.
-

8. Van Well GTJ, Daalderop LA, Wolfs T, et al. Human perinatal immunity in physiological conditions and during infection. *Mol Cell Pediatr* 2017; 4: 2 - 11.
9. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1988;31:553-84.
10. Menon R, Boldogh I, Hawkins HK, et al. Histological evidence of oxidative stress and premature senescence in preterm premature rupture of the human fetal membranes recapitulated in vitro. *Am J Pathol* 2014; 184: 1740 - 1751.
11. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 24:1-17.
12. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al. Patients with an asymptomatic short cervix (<15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:433.e1-8.
13. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Prevalence and Clinical Significance of Sterile Intra-amniotic Inflammation in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 458–474.
14. Yoon BH, Romero R, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-6.
15. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
16. Kim CJ, Yoon BH, Romero R, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:496-500.
17. Kallapur S, Presicce P, Rueda C. Fetal immune response to chorioamnionitis. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 56–67.
18. Kemp MW, Saito M, Nitsos I, et al. Exposure to In Utero Lipopolysaccharide Induces Inflammation in the Fetal Ovine Skin. *Reproductive sciences*. 2011; 18:88–98.
19. Sciaky-Tamir Y, HersHKovitz R, Mazor M, et al. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn*. 2015; 35:413 - 419.
20. Murthy V y Kennea V. Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2007; 21: 479–489.
21. Nelson KB y Grether JK. Potentially asphyxiating conditions and spastic cerebral palsy in infants of normal birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 507–513.
22. Liu Z, Tang Z, Li J, Yang Y. Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2014; 55: 35-40.
23. Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoğlu S y cols. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatr Int* 2016; 58: 850 - 854.
24. Francis F, Bhat V, Mondal N, et al. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates – A prospective analytical study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 11: 1-5.
25. Yoon BH, Romero R, Parks JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675-81.
26. Yoneda N, Yoneda S, Niimi H. Sludge reflects intra-amniotic inflammation with or without

-
- microorganisms. *Am J Reprod Immunol.* 2017; 1 - 8.
27. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of Fetal Inflammatory Response Syndrome: a tool for at risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215: 9-20.
28. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.* 2018; 46: 465–488.
29. Cousens S, Blencowe H, Gravett M, et al. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int J Epidemiol* 2010; 39 Suppl 1: i134-43.
30. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 2;(12):CD001058.
31. Lee J, Romero R, Kim SM, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 707–20.
32. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 5; (12):CD000246.
-

INMUNIDAD HUMORAL Y COMPLEMENTO EN RECIÉN NACIDOS SANOS Y DE BAJO PESO

Dra. Lay Salazar Torres

Quim. Tahiry Gómez Hernández

MSc. Bioq. Leticia Bequer Mendoza

Dra. Ludgarda Pérez de Alejo Rodríguez

Médico Especialista en Inmunología, Máster en Atención Integral al Niño,

Médicos Especialistas Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara.

Cuba

INTRODUCCIÓN

La inmunidad es un conjunto de mecanismos que intervienen en la defensa del organismo ante diversos agentes extraños. El sistema inmune es la principal barrera que poseemos para protegernos de las infecciones. Durante la vida intrauterina el feto está protegido por la madre de las agresiones externas, se desarrolla en un medio estéril pero no exento de exposición ocasional a distintos microorganismos que pueden alcanzar el claustro materno o el medio interno de este. De esta manera ya desde muy temprano del propio desarrollo de los distintos órganos y sistemas, los elementos relacionados con la inmunidad también tienen lugar. La inmunidad sérica durante la vida fetal queda limitada a la transferencia de IgG maternas que, mediante un sistema complejo, logran desde la madre alcanzar la circulación fetal, por ello el recién nacido posee un limitado bagaje de anticuerpos, IgG, fiel reflejo de las que existen en la madre. Por este motivo no necesita que su sistema inmunológico sea operativo, sin embargo, al nacer recibe una avalancha de elementos extraños y necesitará ejecutar las defensas necesarias para su protección inmunológica (1,2).

El neonato tiene múltiples anormalidades en el desarrollo de su sistema inmune, defectos que involucran a los anticuerpos/inmunoglobulinas, complemento y granulocitos. Tiene capacidad de respuesta, pero es limitada pues todavía en este período no ha alcanzado la adecuada madurez inmunológica. El principal estímulo para la maduración postnatal de la función inmune son las señales del ambiente microbiano (formación de la flora microbiana) y las infecciones. Va adquiriendo memoria inmunológica a medida que entra en contacto con los diferentes antígenos (1, 3,4).

La producción específica de anticuerpos es débil para la mayoría de antígenos. La inmunoglobulina M es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente. La inmunoglobulina A constituye la primera línea de defensa en la inmunidad de piel y mucosas, pero están deficientes en el epitelio mucoso intestinal fetal, pero pronto hacen su presencia en respuesta a los factores estimulantes después del nacimiento. El sistema de complemento es un buen ejemplo de un proceso de activación secuencial en cascada, permitiendo una amplificación de la respuesta humoral (1-6).

Las dos variables más importantes y determinantes de la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos son la prematurez y el bajo peso de nacimiento. Se calcula que en el mundo nacen al año alrededor de 20 millones de niños con bajo peso al nacer (10 a 20% de los recién nacidos vivos),

de los cuales un 40 a 70% son prematuros (7-10).

Los cuadros infecciosos en el recién nacido siguen siendo una importante causa de morbimortalidad, permaneciendo la letalidad por sepsis en cifras cercanas al 30%. Un 2% de los niños se infecta in útero y hasta un 10% de los recién nacidos en período neonatal. El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta adquiere rasgos de mayor severidad. Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues sufren de más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos (7-12). Teniendo en cuenta que el bajo peso al nacer ha constituido un desafío para la ciencia a través de los tiempos, y por los insuficientes estudios de parámetros inmunológicos en sangre de cordón umbilical de recién nacidos, nos propusimos determinar los niveles de inmunoglobulinas M, G y A, y las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento en recién nacidos bajo peso y establecer comparaciones con un grupo control (recién nacidos sanos) en la provincia de Villa Clara, Cuba.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio en la Unidad de Investigaciones Biomédicas perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, en conjunto con el Hospital Gineco-obstétrico “Mariana Grajales” y el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Santa Clara. La investigación fue desarrollada como parte del Programa Ramal Científico-Técnico Atención Integral a la Mujer y al Niño, para el estudio de los niveles de varios parámetros inmunológicos en muestras de sangre del cordón umbilical (SCU) de 140 recién nacidos, obtenidas de manera aleatoria, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos para cada grupo en este trabajo.

Grupo 1: Recién nacidos sanos a término, con peso adecuado para su edad gestacional (80 muestras).

Grupo 2: Recién nacidos de bajo peso (60 muestras), divididos según el tiempo de terminación del embarazo en recién nacidos a término (≥ 37 semanas) y pre término (< 37 semanas).

Se realizó una revisión exhaustiva en la historia clínica de la madre que incluyó el análisis de los antecedentes patológicos familiares y personales, evolución del embarazo, datos del parto, datos del recién nacido, exámenes complementarios, etc. Los hallazgos se resumieron en un modelo diseñado para este fin y después de analizar esta información se seleccionaron las muestras de acuerdo a los criterios definidos para cada grupo (Tabla 1)

La cuantificación de las IgM (14), IgG (15) e IgA (16) y de las proteínas C3 (17) y C4 (18) del complemento, se efectuó a partir de suero en el analizador de química clínica Hitachi del Laboratorio Clínico del Hospital “Arnaldo Milián Castro” con reactivos de calidad analítica procedentes de la firma Futura System S.r.l - ITALY. En la determinación de los cinco parámetros se utilizó un método turbidimétrico cuantitativo que tiene como principio la aglutinación que ocurre cuando se mezcla el antisuero con las muestras que contienen la proteína objeto de estudio. La aglutinación causa una turbiedad cuya absorbancia es directamente proporcional a la

Grupo de estudio	Criterios de inclusión	Criterios de rechazo
Recién nacidos sanos	<ul style="list-style-type: none"> -Madres sanas (sin antecedentes patológicos personales). -Embarazo normal, con los controles serológicos y de VIH durante el embarazo, fueron negativos. -Recién nacido a término (producto de embarazos entre 37 y 41 semanas de gestación), sano (con examen físico normal) y peso entre 2500 y 4000 gramos al momento del nacimiento. -Tras la información acerca de importancia de la investigación, las madres accedieron a donar la SCU y lo confirmaron por escrito (consentimiento informado). 	<ul style="list-style-type: none"> -Madres con enfermedades crónicas no transmisibles y madres sanas pero con complicaciones durante el embarazo. -Hijos de madres seropositivas al VIH o Hepatitis B. -Hijos de madres que - tuvieran hábitos tóxicos -Partos en que existió evidencia de enfermedad infecciosa transmisible o madres con factores de riesgo de posible enfermedad perinatal. -Recién nacidos bajo peso, prematuros o con otras complicaciones, lesiones y/o malformaciones. -Presen rentes analíticos potenciales (suero icterico, turbidez, lipemia y hemó.).
Recién nacidos de bajopeso	<ul style="list-style-type: none"> -Peso inferior a 2500 gramos al momento del nacimiento sin tener en cuenta la edad gestacional. -Tras la información acerca de la importancia de la investigación, las madres accedieron a donar la SCU y lo confirmaron por escrito. 	<ul style="list-style-type: none"> -Recién nacidos con malformaciones congénitas. -Presencia de signos de infección perinatal. -Hijos de madres seropositivas al VIH o Hepatitis B. -Hijos de madres que tuvieran hábitos tóxicos. -Hijos de madres con hipertensión crónica, cardiopatías, diabetes, u otra enfermedad crónica no transmisible. -Hijos de madres con sepsis en el momento del parto. -Recién nacidos productos de embarazos múltiples. -Muestras con interferentes analíticos potenciales:suero icterico, turbidez, lipemia y hemólisis.

TABLA 1

Criterios de inclusión y rechazo para la selección de las muestras

concentración de dicho parámetro. Como control se empleó el reactivo IMT CONTROL específico para tales determinaciones.

Los resultados de todos los parámetros inmunológicos determinados se expresaron en g/L. Se creó una base para el procesamiento y análisis de datos en el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows. Se determinó mediante estadística descriptiva: la media y desviación estándar para cada variable. En dependencia del tamaño de muestra se aplicó el test de Lilliefors para conocer la normalidad de los datos, como no seguían una distribución gaussiana ($p < 0,05$) se aplicaron pruebas no paramétricas, específicamente el test de Mann-Whitney para comparar las medias de los niveles de los parámetros inmunológicos obtenidos en cada grupo. Se tuvo en cuenta el intervalo interpercentil correspondiente al intervalo central (95%) delimitado por los percentiles 2,5 y 97,5. Este cálculo es comúnmente usado y recomendado por la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC). Se trabajó con una significación del 95%.

La investigación fue diseñada teniendo en cuenta las normas éticas para la investigación científica en muestras de origen humano, y considerando las particularidades de las investigaciones con embarazadas y recién nacidos (19); el protocolo y consentimiento informado para el estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la institución. A las madres que participaron se les explicó el protocolo y los objetivos del estudio, y se les proporcionó un modelo de consentimiento informado acerca del uso que se daría a su muestra sanguínea (20).

RESULTADOS

En los datos recogidos de cada una de las muestras se observó que el grupo de recién nacidos sanos (80 muestras) estuvo conformado por un 50 % del sexo femenino e igual porcentaje del sexo masculino, y que el grupo de 60 neonatos bajo peso incluyó 29 femeninos y 31 masculinos. Como es conocido no existen diferencias de género por tanto la muestra fue considerada como única.

Los estadísticos que describen los niveles de los parámetros inmunológicos en la muestra de neonatos sanos, se presentan en la Tabla 2.

Parámetros inmunológicos	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Intervalo de referencia	
					2.5	97.5
IgM (g/L)	0.01	0.34	0.155	0.087	0.040	0.340
IgG (g/L)	6.66	13.54	10.656	1.716	7.263	13438
IgA (g/L)	0.00	0.08	0.051	0.028	0.000	0.080
C3 (g/L)	0.29	1.52	0.887	0.204	0.499	1502
C4 (g/L)	0.03	0.25	0.127	0.048	0.030	0.219

TABLA 2

Estadísticos descriptivos de los parámetros inmunológicos en recién nacidos sanos

En la Tabla 3 se muestran los estadígrafos que describen los niveles de los parámetros inmunológicos en el grupo con bajo peso al nacer, según tiempo de terminación de embarazo, y los resultados de la comparación intragrupo. Se observa que ninguno de los indicadores presenta diferencias al compararlos según el tiempo de terminación de embarazo (a término y pre término).

En el Gráfico 1 se presentan los resultados de la comparación de las medias de cada uno de los parámetros inmunológicos entre los grupos de recién nacidos sanos y de bajo peso, diferenciando estos últimos acorde al tiempo de terminación del embarazo. Se observa que las medias de los parámetros IgM, IgG e IgA son significativamente diferentes entre los grupos, siendo para la IgG solo en los bajo peso (BP) pre término. Las proteínas del complemento no mostraron diferencias significativas.

Parámetros inmunológicos	Clasificación según término de embarazo	Media	Desv. típ.	p
IgM (g/L)	BP a término	0.066	0.046	0.578
	BP pre término	0.077	0.045	
IgG (g/L)	BP a término	10.028	1.322	0.151
	BP pre término	8.714	2.40	
IgA (g/L)	BP a término	0.008	0.003	0.643
	BP pre término	0.009	0.002	
C3 (g/L)	BP a término	0.834	0.069	0.578
	BP pre término	0.820	0.110	
C4 (g/L)	BP a término	0.107	0.016	0.175
	BP pre término	0.118	0.024	

TABLA 3
Estadísticos descriptivos de los parámetros inmunológicos en recién nacidos de bajo peso. Comparación intragrupo (Mann-whitney* $p < 0.05$)

DISCUSIÓN

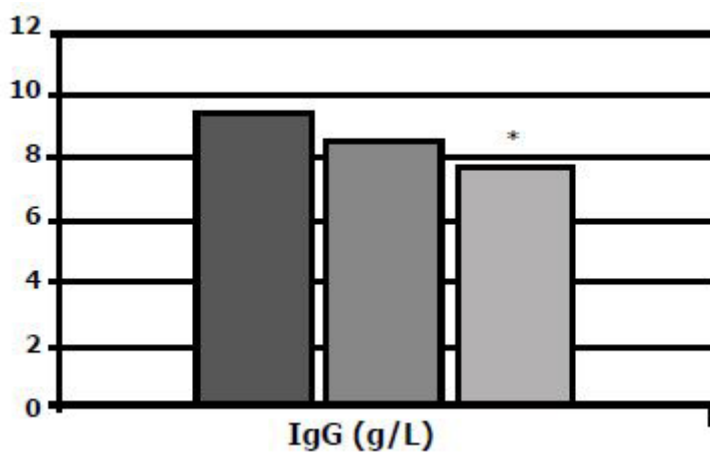
El feto recibe un buen aporte de anticuerpos maternos y posee un sistema inmune capaz de reaccionar, aunque no completamente a antígenos y microbios extraños. En útero la infección es rara y el momento crítico para la mayoría de los recién nacidos ocurre cuando emerge del útero. El feto tiene la facultad de sintetizar inmunoglobulinas en las primeras etapas de la gestación. En la edad fetal se sintetizan pequeñas cantidades de IgM. La concentración de IgM en el recién nacido pre término menor de 28 semanas de gestación es de 6 mg/dl en promedio, aumentando a 11 mg/dl en promedio en el recién nacido a término.

En el periodo postnatal, las concentraciones de IgM aumentan en forma rápida, probablemente

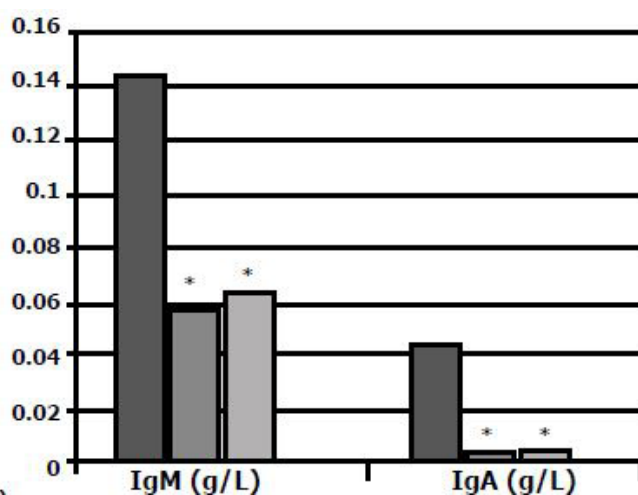
como respuesta a los estímulos antigénicos, de tal manera que al año de edad se estima que se alcanza el 59% del valor de IgM del adulto. Esto es similar en los recién nacidos prematuros y a término (1, 3, 4,6, 9,21). La transferencia de IgG materna se inicia entre las 12-14 semanas con incremento gradual del transporte entre las 20-30 semanas de gestación, siendo alrededor de 400 mg/ml aproximadamente a las 32 semanas y 1,000 mg/ml al término y excede generalmente el nivel de IgG materna. La mayor función de la IgG en defensa del huésped es proporcionar actividad opsonica para bacterias piógenas y actividad neutralizante para virus. Los prematuros nacidos antes de las 32 semanas de gestación tienen una profunda deficiencia de IgG (1-3, 21,22)

GRÁFICO 1

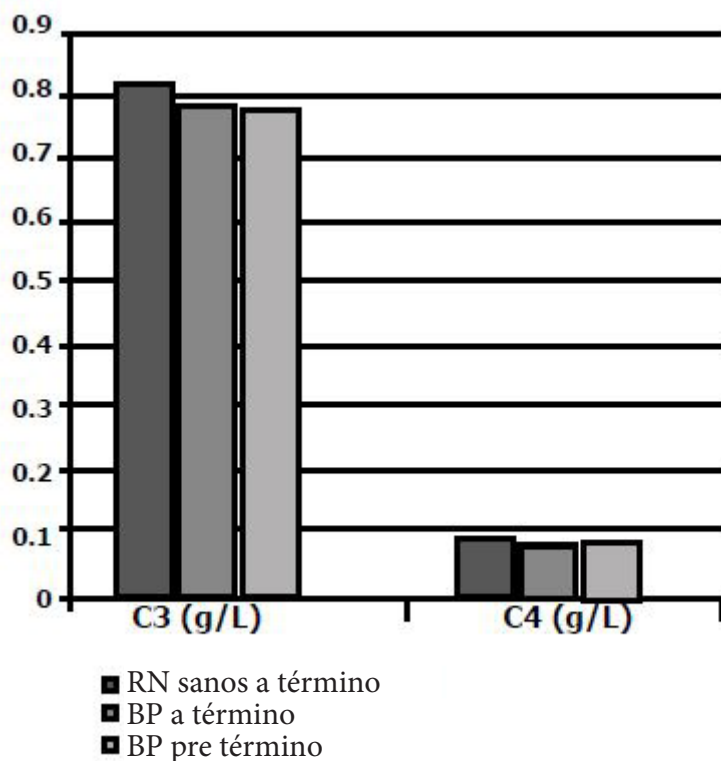
Comparación de parámetros inmunológicos entre los grupos de recién nacidos sanos y de bajo peso, teniendo en cuenta el tiempo de terminación del embarazo. En todos los paneles la significación se presenta respecto al grupo de recién nacidos sanos (Mann-whitney * $p < 0.05$)



a) Inmunoglobulina G



b) Inmunoglobulinas M y A



c) Proteínas del complemento C3 y C4

La producción de Inmunoglobulinas propias es escasa, aunque los niños infectados en útero o al nacer se estimulan la producción de IgM en respuesta a antígenos bacterianos, pero a un nivel más bajo que el adulto, y ocasionalmente IgA pero raramente su propia IgG en respuesta a la infección, probablemente debido a la presencia de IgG pasiva transplacentaria, así como también por la falta de cambio del isotipo. La síntesis de IgG e IgA es limitada y estos anticuerpos no responden a ciertos antígenos y tienen poca capacidad para desarrollar memoria (1, 3,4). Las IgAs se transfieren desde la madre al lactante a través de la secreción láctea, protectora del tracto intestinal y comienza a sintetizarse poco después del nacimiento, aunque algunos autores han detectado su presencia en sangre del cordón umbilical (6, 22,23).

Las proteínas del complemento no son transferidas a través de la placenta por lo que el feto debe fabricarlas por sí mismo. En el recién nacido a término los niveles de complemento no sobrepasan el 50% a 80% de los niveles del adulto y son inferiores en proporción a la menor edad gestacional; C1 puede ser incluso más bajo. Los bajos niveles del complemento causan deficiencias de activación de productos que son esenciales para la quimiotaxis y opsonización (1, 5, 6,22-25).

El bajo peso al nacer (BPN) es un problema presente hoy día, con importantes repercusiones

para el futuro de nuestra sociedad. Aproximadamente el 67 por ciento de los bebés nacidos con peso bajo son prematuros. Los bebés nacidos con peso bajo son más proclives que los bebés de peso normal a tener problemas médicos y complicaciones del desarrollo. Junto con la prematuridad, el BPN es el factor predictivo más fuertemente asociado a mortalidad; por lo que ha quedado demostrada una relación inversamente proporcional entre el peso al nacimiento y la mortalidad neonatal. Durante el período neonatal la infección permanece como una causa importante de morbilidad y mortalidad, resultando mayor el riesgo cuando es un prematuro, donde las infecciones tienden a ser sistémicas, afectar con mayor frecuencia el sistema nervioso central y ser más letales, a pesar de los grandes adelantos en el cuidado intensivo y el uso de antibióticos de amplio espectro (3,6-10, 12, 13,26).

El neonato no ha logrado obtener la madurez del sistema inmune, pero su capacidad de respuesta es lo suficientemente elemental y necesaria para poder sobrevivir. La exposición prenatal y postnatal a productos microbianos ambientales pueden activar la inmunidad innata y acelerar este proceso de maduración (3-6). De forma general, el recién nacido tiene niveles disminuidos de todas las clases de Inmunoglobulinas (Ig), excepto para la IgG, gracias al paso pasivo transplacentario (1, 3, 7,9). En el presente trabajo se obtuvieron en neonatos sanos valores mínimos de IgM e IgA y las proteínas del complemento resultaron el 50% de los niveles reportados para el adulto (23-25). Interpretada adecuadamente la cuantificación de la IgM constituye un aporte útil en el estudio de los recién nacidos sintomáticos, en muchos casos con bajo peso al nacer; además, ha sido empleada con éxito como prueba selectiva en la pesquisa precoz de aquellas infecciones perinatales que no se manifiestan clínicamente en el momento del nacimiento. El sistema inmune del recién nacido pre término, es incompetente respecto al recién nacido a término y tienen respuestas deficientes a varios estímulos antigénicos.

La inmunidad inespecífica es ineficaz, con vulnerabilidad de la barrera cutánea, mucosa e intestinal, disminución de la reacción inflamatoria e incompleta fagocitosis y función bactericida de los neutrófilos y macrófagos. La inmunidad específica, muestra disminución de IgG, con práctica ausencia de IgA e IgM. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pretérmino precisa, con procedimientos invasivos múltiples asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta. En los recién nacidos de bajo peso la inmadurez del sistema inmune es más marcada, tanto en aquellos niños con insuficiencia de su peso en relación con la edad gestacional, como a los nacidos antes del término de la gestación (4, 5, 8, 9,23-26).

Tal y como se reporta en la literatura en este estudio los valores medios de las inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA, y las proteínas C3 y C4 del complemento en los recién nacidos de bajo peso no evidenciaron diferencias significativas con respecto al tiempo de terminación del embarazo, o sea, entre los bajo peso a términos y pre términos. Sin embargo, las inmunoglobulinas M y A mostraron valores medios significativamente disminuidos en relación al grupo control; la inmunoglobulina G solo mostró diferencia significativa en los bajo peso pre términos en comparación con los sanos, y no se encontró diferencias significativas en la comparación de las proteínas del complemento (21-26).

Al confrontar los intervalos obtenidos con los divulgados para niños por los productores de los juegos de reactivos utilizados en las determinaciones, se observa que todos los parámetros son evidentemente menores. Esto puede estar dado por el grupo de estudio empleado para determinar los rangos de normalidad, que en este caso es al momento del nacimiento, mientras que los productores italianos utilizan niños mayores de un año. El presente trabajo permitió obtener los niveles de indicadores inmunológicos en sangre del cordón umbilical en los recién nacidos sanos y de bajo peso de la provincia de Villa Clara, registro que hasta la fecha no existía en esta región del país. Los resultados obtenidos pueden ser considerados como criterios de alto valor diagnóstico para la atención especializada de estos infantes, lo que permitirá trabajar en la prevención de la prematuridad y del bajo peso de nacimiento; por el impacto en la morbilidad y mortalidad de la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis DB, Gern JE, Hill HR, Friedlander SL, La pine TR, Lemanske RF, et al. Inmunología neonatal: Relevancia para el clínico. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* May/June 2006; 36:189-204.
 2. Fisiología fetal. Tema 1. Curso 2006-2007, p 6-7. Disponible en: <http://www.uv.es/dpog/santonja/>
 3. Manuel Díaz Álvarez. Inmunidad en el período neonatal. Ciudad Habana. Consultado en septiembre 2013. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/pediatria/inmunidad_en_el_periodo_neonatal.
 4. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C, et al, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. p. 87-210.
 5. Enríquez-Rincón F. Inmunología-Capítulo uno. Inmunidad Innata (No-Específica). 2007 [accedido 31 de Mayo del 2007] URL disponible en: <http://pathmicro.med.sc.edu/Spanish-immuno/imm-chapter1.htm>.
 6. Roserberg a. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008; 32(3):219-24.
 7. Avery ME, Richardson D. Historia y epidemiología. En: Ballard T. *Tratado de neonatología*. 7ma edición; 2010. p. 1-13.
 8. S. Rellan Rodríguez, C. García de Ribera y M. Paz Aragón García. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología*; cap 8; p. 68-77. Protocolos actualizados al año 2008. Citado en: www.aeped.es/protocolos/
 9. Aldez MS, Gómez Vasallo A. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: *Temas de Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 115-136.
 10. Rojo Concepción M. Mortalidad del niño en Cuba: Evolución y situación actual. En: *Pediatría I*. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 18-25.
 11. Verdecia Pacheco Y, Estrada García C, Rodés Santiesteban E. Factores de riesgo de la infección neonatal. *Multimed*; 2010 14(2). Citado en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2010/v14-2/4.html>
 12. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2da edición. San Salvador: Ministe-
-
-

rio de Salud; 2011.

13. Álvarez Ponce VA, Alonso Uría RM, Muñiz Rizo M, Galbán Hernández O, Pardo Mederos JM. Mortalidad infantil en el Hospital Docente Ginecoobstétrico de Guanabacoa (1998-2010). *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2012 Oct 13]; 27(4): 495-503. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000400008&lng=es.

14. Futura System S.r.l. Immunoglobulin M IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgM%20%20%20IM003.pdf>

15. Futura System S.r.l. Immunoglobulin G IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgG%20%20%20IM001.pdf>

16. Futura System S.r.l. Immunoglobulin A IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgA%20%20%20%20IM002.pdf>

17. Futura System S.r.l. C3 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C3%20COMPLEMENT%20%20%20IM004.pdf>

18. Futura System S.r.l. C4 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C4%20COMPLEMENT%20%20IM005.pdf>

19. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5° Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S, Álvaro Quezada S. Editores. Pautas éticas

de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Serie Publicaciones; 2003. p. 21-34

20. Rodríguez E. El consentimiento informado en el uso de muestras biológicas humanas y de registros médicos. En: Lolas F, Quezada A, (eds.) Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003: 45-55.

21. Ashwood ER, GI Knight. Disorders of pregnancy. In: Tietz. Fundamentals of clinical chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 6th edition, Saunders Elsevier; 2008. p. 802-824.

22. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. Fundamentals of clinical chemistry. Burti CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors, 6th edition, Saunders Elsevier; 2008. p. 155-170.

23. Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T, Pérez de Alejo L, Molina Hernández O R. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sanos de villa clara, cuba. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2011; 30(3): 107-111.

24. Bequer Mendoza L, Ramos Collado CA, Castellanos de la Nuez T. Cuantificación de la proteína C3 complemento en un grupo de alcohólicos. *Medicentro*. 2008 [citado 29 Marz 2008]: 12(1):

25. Bequer Mendoza LC, Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Molina Hernández O, Heredia

PROGRAMACIÓN FETAL: ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES DEL ADULTO

Dr. Jorge Arturo Cardona Pérez

Médico. Especialista en Pediatría. Subespecialidad en Neonatología.
Universidad Nacional Autónoma de México.
Director General Instituto Nacional de Perinatología.
Ciudad de México. México

INTRODUCCIÓN

La desnutrición y la deficiencia de micronutrientes continúan afectando a madres y niños en países en desarrollo y sigue siendo el principal objetivo para un esfuerzo de intervención nutricional. El peso bajo al nacimiento (PBN) asociado con restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) es al menos dos veces más común en países en desarrollo y refleja la pobre nutrición materna. Siendo uno de varios factores de riesgo para generar enfermedades crónicas en países en desarrollo. La obesidad, así como enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) se han incrementado a nivel mundial. Los aumentos en la prevalencia de obesidad en México se encuentran entre los más rápidos documentados en el plano mundial. La prevalencia de obesidad y sobrepeso en México en población adulta de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud de 2012 es de 73% para mujeres y 69.4% para los hombres; por otro lado, la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad combinadas en población en edad escolar se reporta en 34.4%. En relación a enfermedades crónicas degenerativas en México se reporta una prevalencia de 9.2% para diabetes y 33.3% de hipertensión arterial crónica en varones así como 30.8% en mujeres. Todo lo anterior resalta la importancia de incidir con estrategias de prevención tempranas en el período perinatal para modificar estos desenlaces.

La desnutrición y el crecimiento subóptimo fetal, pueden contribuir en mayor medida a un mayor riesgo de enfermedades crónicas, de acuerdo con la hipótesis de Barker. De acuerdo con esta teoría, la desnutrición in útero (y la primera infancia) genera cambios que modulan la fisiología y el metabolismo del organismo a mediano y largo plazo, lo que se ha denominado programación. Dicha “programación” predispone e incrementa el riesgo del adulto a padecer enfermedades crónicas como enfermedad coronaria y trastornos relacionados, accidentes cerebrovasculares, diabetes, obesidad e hipertensión. Esta hipótesis ha sido sustentada por otros autores a lo largo de las últimas dos décadas y esta plenamente demostrada incluso comprometiéndose no sólo la primera generación. (1,2)

El auge de nuevas ramas de investigación como la Epigenética (cambios ocultos en el DNA) y la Metabolómica (el proceso que describe el fenotipo de una célula, un tejido o un organismo a través de la identificación completa de los metabolitos existentes), la cual permite la identificación temprana de órganos afectados en el desarrollo fetal mediante la medición de metabolitos producidos en los mismos (aminoácidos, proteínas etc) o el producto de éstos (orina,

enzimas, etc.), apoyan su teoría.

CONCEPTO DE PROGRAMACIÓN Y LA HIPÓTESIS DE “ORIGEN FETAL”

La hipótesis de origen fetal, propone que las alteraciones en la nutrición fetal y el estatus endocrinológico, resulta en adaptaciones en el desarrollo que cambian permanentemente la estructura, fisiología y el metabolismo; de aquí, la predisposición individual a presentar enfermedades cardiovasculares, metabólicas y enfermedades endocrinológicas en la vida adulta. El proceso por el que el estímulo o insulto en un periodo crítico de desarrollo tiene efectos a largo plazo, se denomina programación. En términos evolutivos, el fenómeno, es probable que refleje los beneficios de la plasticidad durante el desarrollo temprano. Consistentemente con esto, se cree que la enfermedad cardíaca coronaria puede ser una consecuencia de adaptaciones fetales a la desnutrición que son beneficiosos para la supervivencia a corto plazo, a pesar de que son perjudiciales para la salud en la vida postreproductiva.

Los estudios experimentales en animales, han documentado numerosos ejemplos de la programación fetal, los más recientes, demuestran que la alteraciones en la nutrición materna pueden tener efectos a largo plazo sobre la dependencia que guarden en relación con la enfermedad cardiovascular humana. Por ejemplo, la alimentación de ratas embarazadas con dieta baja en proteínas se asocia a que sus crías presenten elevación permanente de la presión arterial.

Las ratas cuyas madres habían sido alimentadas con una dieta protéico/calórica baja, mostraron permanentemente un balance alterado entre la producción hepática de glucosa y su utilización; el control de las ratas alimentadas con la misma dieta durante la vida posnatal, no tenían alteraciones en el metabolismo de la glucosa hepática.

Otros efectos notables a largo plazo de las alteraciones en la nutrición materna incluyen cambios en el metabolismo de colesterol y la secreción de insulina. Aunque algunos efectos de la nutrición pueden ser consecuencias directas de alteraciones de la nutrición materna, también se presentan cambios en el metabolismo del colesterol, la secreción de insulina y el desarrollo renal.

Se piensa que lo anterior puede ser consecuencia directa de alteraciones en la disponibilidad del sustrato y que a su vez esto sea mediado por los efectos hormonales. Estos pueden alterar el desarrollo de los tejidos fetales específicos, durante los períodos sensibles del desarrollo, o puede generar cambios en la secreción hormonal a largo plazo o en la sensibilidad de la hormona. En animales de experimentación se ha implicado al hipotálamo fetal como una llave que puede ser programada por cambios transitorios en el estatus endocrinológico prenatal. (3)

CONCEPTO: “CATCH UP GROWTH”

El crecimiento de recuperación o “catch up growth” es un proceso fisiológico fundamental para los pacientes nacidos pequeños para su edad gestacional, para alcanzar una talla final normal. En general, se define como una velocidad de crecimiento mayor (de peso corporal, en particular) que la media para la edad cronológica y de género. Se caracteriza por una tasa desproporcionadamente más alta de ganancia de grasa en cuanto a composición corporal y en

parte impulsada por los mecanismos de conservación de energía que operan a través de la termogénesis suprimida. La recuperación del crecimiento también parece ser impulsado por una disminución de la saciedad. En las ratas neonatas que tuvieron restricción proteica materna durante el embarazo mostraron un rápido crecimiento de recuperación cuando se les proporciona una nutrición adecuada. Los resultados de los estudios en ratas implican que no es el peso al nacimiento en sí, sino la recuperación del crecimiento como consecuencia de la baja del peso al nacimiento, siendo parcialmente responsable de los efectos de programación observados en edades más tardías. En si “catch up growth” por sí sola, puede explicar los orígenes tempranos de la enfermedad, mientras mas rápido sea la ganancia ponderal, mayor el riesgo de obesidad en la infancia.

CONCEPTO EPIGENÉTICA

El término “epigenética” se refiere a las modificaciones heredables de material genético en las células somáticas, que persisten a través del proceso de la división celular mitótica. La modificación epigenética de la expresión génica ha sido recientemente identificada como un posible mecanismo subyacente de la programación fetal en los puntos de ajuste y sensibilidades metabólicas. El efecto de los mecanismos epigenéticos sobre los cambios casi permanentes en los patrones de expresión génica de los diferentes tejidos son una parte clave de la diferenciación celular durante la embriogénesis y el desarrollo normal del feto. Entre los procesos específicos que han sido identificados son la acetilación de histonas, las metilación del ADN, y la inhibición de micro-ARN de la traducción del gen (Baek et al 2008).

Las histonas son proteínas estructurales que organizan el envase bien enrollado de cromosomas nucleares. Cuando los grupos acetilo se unen a residuos de lisina específicos de moléculas de histonas, la unión del ADN a las histonas se modifica haciendo las regiones vecinas disponibles para la transcripción de los tramos afectados de ADN. Las regiones promotores para muchos genes incluyen secuencias de citidina-guanosina, o de sitios CpG, que son sitio potencial para la unión de grupos metilo. Cuando las regiones promotoras de los genes son fuertemente etiladas, la unión de factores de transcripción necesarios para la iniciación de la transcripción se inhibe. Por el contrario, la metilación de regiones promotoras mejora la transcripción de genes. La desacetilación de histonas y la metilación del promotor se encuentran entre los mecanismos habituales por los que el desarrollo de líneas celulares se determina. (Cavalli2006)

EPIDEMIOLOGÍA: PROGRAMACIÓN FETAL

LA INFLUENCIA MATERNA

La etapa de formación embrionaria y fetal es de alta sensibilidad a cualquier cambio y tipo de exposición en el ambiente intrauterino, los cambios modulan el desarrollo y tienen efectos en el producto. Estudios epidemiológicos y estudios realizados en animales han demostrado que la programación prenatal de los sistemas fisiológicos pueden alterar el crecimiento y/o la función de los diferentes sistemas y con ello la aparición de enfermedades en la etapa adulta incluyendo las concernientes a los desórdenes del neurodesarrollo y el comportamiento aparte de las más comunes como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales entre otras . Por

ejemplo: la restricción protéica durante la gestación causa hipertensión sistémica en la descendencia, esto se explica parcialmente por una alteración en la expresión génica secundaria a metilación, ambos la metilación alterada y las anormalidades metabólicas pueden ser prevenidas mediante la suplementación en la dieta materna con ácido fólico el cual es una de las principales moléculas involucradas en los pasos bioquímicos de la generación del grupo metilo. El mayor problema de la población actual es la obesidad, ha sido notable el aumento progresivo de la incidencia en población cada vez más joven, pero, ¿es esto producto de la programación y descendencia de una madre obesa? Armitage y cols. en 2008 plantean la teoría de la “sobrenutrición fetal”, esta describe que la madre obesa mantiene un alto contenido circulante de glucosa, ácidos grasos libres y concentraciones de aminoácidos, que resultan en la alteración de funciones como el control del apetito, la función neuroendocrina y el metabolismo energético del feto, llevándolo a un mayor riesgo de adiposidad en la edad adulta (con el subsecuente aumento de riesgo metabólico y la aparición de enfermedad cardiovascular adicional al riesgo de obesidad hay evidencia de efectos a nivel pancreático, con alteración de la homeostasis insulina/glucosa, alteraciones en los lípidos circulantes que lleva a dislipidemias y alteraciones a nivel hepático como la presencia de hígado graso).

RESTRICCIÓN EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

El crecimiento adecuado del feto depende de la viabilidad de la unidad feto-placentaria, la cual radica en el establecimiento de un flujo placentario adecuado, así como de un intercambio eficiente y suficiente de nutrimento y de oxígeno a través de la misma. La insuficiencia placentaria se define por la incapacidad para abastecer en forma óptima las demandas del feto durante la gestación. En la insuficiencia placentaria se ha descrito una disminución de las moléculas transportadoras de aminoácidos a nivel placentario, lo cual condiciona una insuficiente abastecimiento al feto. Algunos estudios han demostrado un incremento de la relación glicina/valina a nivel del líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical, lo cual es un indicador de desnutrición calórico/proteica.

Estudios han demostrado que en fetos con RCIU, la capacidad de respuesta a la secreción de insulina por células β pancreáticas está limitada, probablemente como una respuesta de adaptación ante niveles de glucosa depletados durante la gestación. Sin embargo este hallazgo no ha sido consistente. Parecería no existir diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a la secreción de insulina cuando se comparan de manera transversal sujetos de bajo peso y adecuado peso al nacer, sin embargo existe otros estudios donde sugieren que sujetos y animales de experimentación que han manifestado RCIU, muestran una disminución en la producción de células β , con disminución progresiva en el número de las mismas. Estas condiciones se desarrollan probablemente por alteraciones el transporte de electrones en la cadena respiratoria, con aumento en la síntesis de radicales libres de oxígeno que condicionan daño al ADN mitocondrial ante la insuficiencia útero-placentaria. Es posible, que el ambiente adverso prenatal condicione modificaciones epigenéticas en los genes clave de la regulación del desarrollo y función de las células β .

También ha sido descrita la resistencia a la leptina a nivel pancreático, lo cual mantiene inhibido el mecanismo fisiológico de retroalimentación negativo que evita hiperinsulinemia y por lo tanto, la adipogénesis. Se ha propuesto entonces que esta alteración perpetúa el hiperinsulinismo en los casos de obesidad y condiciona el desarrollo de diabetes.

HIJO DE MADRE DIABÉTICA

Uno de los mecanismos que sirven para explicar el fundamento de la enfermedad crónica a futuro de la descendencia, es la hipótesis que describe que los niños que nacen después de un embarazo con diabetes materna tienen un alto riesgo (6 veces más) para presentar diabetes tipo 2 en la edad adulta, que aquellos que nacieron a partir de un embarazo sin diabetes. Esta prevalencia se determinó al realizar un análisis multivariable, donde se tomaron en cuenta la diabetes paterna, la edad en aparición de la diabetes de los padres, y la obesidad de los hijos. El conocimiento del papel de la diabetes materna en la programación fetal se debe en si a Pedersen de Copenhague y Norbert Freinkel y sus colegas de Chicago. Ellos generaron el concepto de teratogénesis mediada por sustratos energéticos que incluyen a la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos e incluyeron una serie de defectos al nacimiento que se expresan en una amplia gama de cambios en el hábito corporal del feto en desarrollo. Pedersen destacó la adiposidad de un bebé hijo de madre diabética. “lo mas llamativo es la obesidad, las mejillas de querubín ojos redondos y cuello corto”. El fenómeno de generar adiposidad orgánica se atribuyó a la hiperglucemia y la hiperinsulinemia fetal y más tarde, en los indios Pima de Arizona se observó que los hijos de mujeres diabéticas tenían un mayor riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa. En este escenario, el incremento del metabolismo de la glucosa en el feto puede generar un consumo excesivo de oxígeno (es decir, la hipoxia relativa) y en consecuencia, generar una condición de estrés oxidativo. Este último fenómeno, puede afectar el desarrollo normal de los órganos y sistemas que están completando su desarrollo durante la gestación tardía y/o durante el período perinatal, manifestándose en alteraciones en la vasculatura, placenta y riñón. En particular existen dos alteraciones en la vasculatura de la placenta que apoya la asociación entre el riesgo elevado de diabetes gestacional y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. En este sentido se pueden describir dos observaciones:

1. Anatomía y alteraciones funcionales que involucran la falta de regulación de la placenta y del control del tono vascular.
2. Las alteraciones en la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis alterada). Puesto que el sistema circulatorio de la placenta forma una red continua con la circulación fetal. Al existir cambio en la anatomía y en la función de la placenta, es posible que estas anomalías son las que pueden generar los cambios en la vida más tardíamente.

La placenta es un órgano endócrino y una barrera inmune, es la unidad funcional donde se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, la absorción de nutrientes y la eliminación de los desechos metabólicos. La placenta impide el paso de macromoléculas de más de 700 Daltons, mientras que las partículas más pequeñas como la melatonina, hormonas, las catecolaminas, etc. pueden cruzar. Por lo tanto la placenta presenta una permeabilidad selectiva que se conoce como la barrera placentaria. Durante la formación de la placenta humana, los vasos sanguíneos maternos son invadidos por células trofoblásticas que a su vez están en contacto di-

recto con la sangre materna. Este tipo de estructura se denomina placenta hemocorial y cuenta con dos capas la materna y la fetal. En el lado materno, hay un proceso degenerativo laminar en la zona de la unión donde se forma la capa materna o de la superficie uterina, que en general están formados por vasos maternos. El endotelio ha sido reemplazado por células de la placenta (citotrofoblasto invasivo). Citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto diferenciados se derivan de las células trofoblásticas.

Uno de los mecanismos asociados detrás de este aumento de la angiogénesis de la placenta con diabetes mellitus gestacional puede estar relacionado con el efecto proangiogénico de la hiperglucemia, que a su vez provoca una mejora en la síntesis y liberación de VEGF de la placenta (factor de crecimiento vascular endotelial), así como la expresión de los receptores para VEGF y producción de óxido nítrico. Por lo tanto se ha demostrado que las placentas de las mujeres con hiperglucemia presentan niveles altos de receptores para VEGF y VEGF2, pero se reduce la expresión del receptor de VEGF1, principalmente en células vasculares y trofoblásticas en mujeres con DMG.

Se ha descrito que la insulina activa al menos dos tipos de receptores de insulina (IR), de tipo A (IR-A, asociado con un fenotipo mitogénico) y un tipo B (IR-B asociado con un fenotipo metabólico), que están elevados en HUVEC (human umbilical vein endothelial cell) y hPMEC (producción de citocinas en células endoteliales pulmonares) respectivamente. Esta localización de los receptores de insulina feto placentaria puede estar relacionado con la capacidad proliferativa diferencial del endotelio.

Además existe una clara asociación entre enfermedades maternas (incluyendo diabetes gestacional) y el futuro. Es claro como la salud materna tiene una implicación de salud en su descendencia, asociado a factores genéticos (como un fenotipo particular, el cual puede ser transmitido genéticamente a la descendencia). Existe también la implicación paterna en el género (genotipo padre puede afectar el fenotipo).

OTRAS TEORIAS:

ALTERACIONES DE LA COMPOSICION CORPORAL

Los sujetos que han desarrollado RICU tienden a manifestar un índice de masa corporal (IMC) inferior al de aquellos que tuvieron un mayor peso al nacer, sin embargo, tienden a presentar una acumulación del tejido adiposo de predominio central y visceral, con una disminución muy significativa de la masa muscular que se hace significativa a partir de la pubertad. ,

La adipogénesis se inicia a nivel intrauterino y se acelera en el período posnatal inmediato y mediato. El segundo surgimiento de ganancia grasa se da alrededor de los seis años. La ganancia de adiposidad en etapas más tempranas predispone al adulto a la obesidad. El ambiente intrauterino podría no predecir el tiempo en que se presenta el segundo pico de ganancia grasa, sin embargo, lo que si es claro, es que en esta etapa se programa la morfología y el metabolismo de los adipocitos. El tejido graso en contraposición con otros tejidos corporales, tiene un potencial limitado de crecimiento y no es reversible. Los recién nacidos con RCIU manifiestan una reduc-

ción muy marcada del porcentaje de grasa corporal relacionada con bajo acúmulo de lípidos a nivel del adipocito, secundario a la restricción calórica experimentada en la vida intrauterina. La resistencia temprana a la insulina ha sido igualmente demostrada en el tejido adiposo, lo cual se manifiesta por una acción antilipolítica alterada de la insulina, con un incremento en la síntesis de ácidos grasos libres, lo cual exacerba sinérgicamente la resistencia a la insulina. Sin embargo, parecería que el efecto lipogénico de la insulina está preservado, con lo cual tiende a incrementarse la cantidad total de masa grasa. El crecimiento de recuperación ó “catch-up growth” promueve un exceso de adiposidad sin incremento paralelo en la masa magra debido a las alteraciones en las vías glucolíticas que conllevan a un disminuido metabolismo basal y de consumo energético a nivel muscular. El resultado es entonces desviación del metabolismo de carbohidratos ingeridos hacia la síntesis de novo de lípidos y acumulación de grasa en el tejido adiposo.

ALTERACIONES EN EL SISTEMA NEUROENDÓCRINO

La leptina es una hormona polipeptídica que se sintetiza y secreta en el adipocito y que ejerce su acción mediante unión a receptores específicos a nivel central y periférico para disminuir el apetito e incrementar el gasto energético. Durante los períodos de ingestión alimentaria se incrementan los niveles de leptina en dichos receptores, lo cual disminuye la expresión del gen de los péptidos orexigénicos NPY y proteína relacionada con el Agouti (AgRP), al mismo tiempo que ejerce un estímulo positivo sobre la secreción de la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) derivada de la proopiomelanocortina (POMC) con potente efecto anorexigénico. En sujetos adultos obesos existen niveles anormalmente elevados de leptina que condicionan un desacoplamiento de la misma con su receptor a nivel central, con lo cual se genera una disrupción de la transducción de las señales anorexigénicas y resistencia a la acción de la leptina. Diversos estudios realizados en ovejas que poseen una secuencia de desarrollo de los centros reguladores del apetito semejantes a las que ocurren el humano, han demostrado un incremento en la expresión de la isoforma larga del receptor de leptina (OB-Rb), que se expresa en forma intensa en el ARC y en el NVM del hipotálamo. El estímulo de leptina sobre el NVM controla la termorregulación, particularmente a nivel del tejido graso pardo, por lo que la influencia a este nivel regula la actividad termogénica más que la ingesta.

LA PROGRAMACIÓN FETAL DE ENFERMEDADES CRÓNICAS. LA EVIDENCIA EXPERIMENTAL Y LOS MECANISMOS PROPUESTOS

La noción de la programación fetal implica que durante los períodos críticos del crecimiento prenatal, los cambios en el medio nutricional y hormonal del embrión pueden alterar la expresión completa del genoma fetal, resultando en efectos permanentes sobre una serie de funciones y estructuras fisiológicas.

Algunos también utilizan el término de feto “Inprinting” Cambios programados en la estructura y función pueden incluir una reducción en el número de células, o cambios en la distribución de tipos de células y en la estructura del órgano, o de lo contrario, la reposición de retroalimentación hormonal, lo que hace la hipótesis de los primeros orígenes, difícil de probar, a pesar de su plausibilidad biológica, es el largo periodo de tiempo que separa el insulto y los efec-

tos adversos, los numerosos factores que pueden modular esta relación a lo largo de la vida y la posibilidad de que el tamaño pequeño o desproporcionado al nacimiento y la enfermedad crónica, no están causalmente vinculados. Existen en particular modelos animales que apoyan la teoría y ayudan a explicar los mecanismos de la programación de la enfermedad crónica en el adulto. Los efectos de la desnutrición materna a lo largo de la gestación o en períodos específicos de crecimiento fetal y el metabolismo, se han estudiado ampliamente en animales. Se ha demostrado, por ejemplo, que la desnutrición a principios de la gestación en ratas, da lugar a la progenie con pesos más altos (obesas) a pesar del poco efecto del peso al nacer, mientras que la desnutrición aguda en los últimos meses del embarazo altera significativamente el crecimiento del feto y la tolerancia a la glucosa de las crías. Estos efectos son similares a los observados en personas expuestas a la hambruna Holandesa. La deficiencia de proteína en ratas embarazadas, en particular, ha servido de modelo para el estudio del metabolismo y adaptaciones endocrinas del feto a la mala alimentación, la base molecular y su impacto a largo plazo.

Una dieta restringida en proteínas isocalórica durante la gestación induce una reducción permanente del tamaño de las crías. El efecto podría ser revertido al alimentar a las ratas con leche materna, alimentada con una dieta normal, pero esto se tradujo en una reducción de vida útil. La reducción de la longevidad se encontró que era asociada con riñones más pequeños e hígado. La presión arterial sistólica aumentó también de forma permanente en las crías de las madres alimentadas con la dieta baja en proteínas así como el peso de los riñones y el número de glomerulos reducidos. Por otro lado también se observó alteraciones en la tolerancia a la glucosa así como alteraciones hepáticas selectivas inducidas por la dieta baja en proteínas de las madres, con una respuesta alterada a la insulina y al glucagón y cambios marcados en la expresión de las enzimas clave de la gluconeogénesis y glucólisis. El contenido de insulina del páncreas y la masa de células β se redujeron. Todos estos efectos se observaron con una deficiencia moderada de proteínas y los efectos más bien modestos sobre el peso al nacer. Las ratas expuestas a la baja en proteínas durante la gestación, la lactancia y cuando se sometieron a una dieta de “comida rápida” no solo tenían la presión arterial alta, se convirtieron en obesas y tenían altas concentraciones de triglicéridos y eran intolerantes a la glucosa. Estos son componentes típicos del síndrome metabólico. Se ha postulado que la programación nutricional del sistema cardiovascular es dependiente de esteroides.

La presión arterial incrementada (hipertensión) se asoció con una reducción de la enzima 11- β -hidroxiesteroides deshidrogenasa (11- β -OHS), y podría ser prevenida con la supresión de la síntesis materna y fetal de glucocorticoides. También se encontraron enzimas inducibles por glucocorticoides en el cerebro y el hígado de las crías deficientes en proteínas y estas ratas mostraron hipersensibilidad a los glucocorticoides.

Por lo tanto, la programación nutricional de la enfermedad crónica se ha demostrado en animales. Dado la diferencia de las especies, la extrapolación a los humanos debemos de ser cautelosos con la interpretación de los datos. Sin embargo las alteraciones en los puntos de corte del eje hormonal principal son mecanismos mayores dominantes que pueden generar programación fetal, además de algunos cambios estructurales. El restablecimiento del eje hipotálamo

hipófisis-adrenal (HHA) y del eje de IGF-1 y la insulina están implicados.

La sobre exposición del feto a los glucocorticoides, como resultado de la activación del eje HHA en condiciones intrauterinas estresantes como son la desnutrición, es probable que participe en la programación de las enfermedades crónicas. El exceso de glucocorticoides también puede ser debido a una deficiencia de 11- β -OHSD, que normalmente actúa como una barrera placentaria para proteger al feto de glucocorticoides maternos, incluso sin la activación del eje HHA.

HIPOTESIS DEL “FENOTIPO AHORRADOR”

Esta representa la segunda parte de la hipótesis de origen fetal (Hales y Barker, 1992) y la hipótesis del genotipo ahorrador de Neel (1992,1982). Fue propuesta por Barker y cols, para tener en cuenta las asociaciones observadas entre la restricción fetal o temprana, el crecimiento subsecuente y la generación de las enfermedades crónicas, en particular la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. De acuerdo con las actualizaciones más recientes, la teoría postula que los cambios en el crecimiento del feto se desarrollan para ayudar a la sobrevivida posnatal (“rescate fetal”, según Hoffman y cols 1997) por los cambios selectivos en las tasas de crecimiento de órganos específicos, o más probablemente, por adaptaciones en el metabolismo fetal. Los estudios en rata, como se discutió anteriormente, muestran que durante los períodos de nutrición inadecuada, el crecimiento del cerebro y los pulmones ésta protegido, mientras que el de los riñones se reduce. El crecimiento del páncreas se altera en las hembras, no en los hombres. Se imponen cambios más sutiles en la estructura y la función de los órganos durante los periodos de nutrición inadecuada y no se puede evidenciar con el peso de los órganos.

El reestablecer el metabolismo puede involucrar cambios metabólicos sugestivos de convertirse en “ahorrativo” cuando el suministro de nutrientes se reduce (Hales 1997^a). Estos cambios servirán para adaptar a la descendencia a sobrevivir en el ambiente de pobreza nutricional, experimentado por la madre. Si bien estas adaptaciones pueden ser benéficas en períodos cortos de suministro de nutrientes, se convierten en un pasivo de abundancia nutricional, con el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2. Estos procesos de adaptación son todavía poco claros, aunque los datos en animales proporcionan una explicación parcial, las alteraciones endocrinas podrían estar destinadas a la supervivencia a través de la reorientación de la oferta limitada de nutrientes para el desarrollo de órganos vitales como el cerebro, a expensas del crecimiento. Aquí es donde la resistencia a la insulina podría ser benéfica, en la obtención de un mayor crecimiento secundario a la estimulación de la hiperinsulinemia a través de la reorientación de la glucosa a distancia desde el músculo esquelético y hacia órganos vitales como el cerebro y la placenta. Hay evidencia de que la resistencia al transporte de la glucosa no es necesariamente a la insulina. Puede haber resistencia selectiva a la insulina, y esto sería coherente con Neel (1962, 1982) y Reaven (1988, 1998) quienes postularon ventajas de supervivencia asociada con la resistencia a la insulina pero también asociada en aumento del riesgo de diabetes. La reducción de la sensibilidad periférica a la insulina, sería estimular las células β para producir grandes cantidades de insulina, para mantener la glucemia normal, contribuyendo al agotamiento del páncreas. Esto es apoyado por estudios en animales, que muestran las concentraciones de proteína y del transportador de glucosa reducida en el músculo esquelético en los fetos con RCIU pero la con-

centración es normal en el cerebro (Simmons Flozak y Ogata 1993)

ALTERACIONES A LARGO PLAZO

Forrester et al., en 1996, midió el colesterol en suero en escolares y encontró que éste es inversamente proporcional a la longitud al nacer. El peso al nacer además, está directamente relacionado con el grosor de los pliegues cutáneos del tríceps. Cook et al (1999), encontró que el fibrinógeno y factor VII estaban relacionados con la adiposidad en niños británicos en edades comprendidas entre 10 y 11 años, pero no con el crecimiento fetal.

Morley et al (2000) encontró una asociación inversa significativa en el peso al nacer y los triglicéridos en suero, pero no con otros lípidos. El aumento de la apo-lipoproteína B y la proporción elevada de apo-B a A-1, actúan como predictores de la aterogénesis. Sobre la base de las muestras fetales umbilicales del plasma de 18 RCIU y 23 fetos normales Radunovic et al (2000) encontraron niveles significativamente más elevados de Apo-B y una mayor proporción de apo-b y A-1 en el crecimiento de los fetos con RCIU que en aquellos normales. Mientras que los niveles de triglicéridos no fueron diferentes. La muestra fue de una población étnicamente homogénea, para no fumadores. Según los autores, los resultados anteriores habían sido inconsistentes tal vez debido a las variaciones étnicas y de comportamiento. Decsi et al (1999) sin embargo no encontró que el retaso del crecimiento fetal se asociará a un mayor riesgo de trastornos de la homeostasis de los lípidos en un estudio de niños de 10 años de edad que tuvieron el antecedente de bajo peso al nacer.

Como ya ha subrayado Barker (1999c), se requiere una mayor investigación sobre los vínculos entre la circunferencia abdominal al nacimiento, el desarrollo del hígado fetal y el perfil de lípidos en sangre en la edad adulta, así como los mecanismos subyacentes de las alteraciones en la homeostasis de los lípidos que pueden tener su origen in útero.

Un estudio comparó los migrantes de la región de Punjab, que vivían en Londres, con sus hermanos que se quedaron en la India. Los hombres y las mujeres migrantes tuvieron mayor colesterol y glucosa sérica, y concentraciones más bajas de lipoproteínas (HDL). Las concentraciones séricas de la Lp(a), las cuales se cree son genéticamente determinadas, fueron similares en ambos grupos (Bhatnager et al, 1995).

Las posibles explicaciones (Fall y Barker 1997) las cuales no son mutuamente excluyentes entre sí, sugieren que refleja una relación entre el mayor riesgo de enfermedades crónicas y la menor talla al nacer de acuerdo con la hipótesis de "origen temprano" o que la predisposición genética a las enfermedades cardíacas son expresadas cuando hay una exposición a los estilos de vida sedentarios, la obesidad y otros aspectos de la occidentalización, de acuerdo con las hipótesis de Neel del "Gen Ahorrador" (1962, 1982) Por lo tanto el menor tamaño al nacer se ha encontrado que se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria en diferentes contextos, aunque su relación con el perfil lipídico en sangre parece inconsistente.

CONCLUSIONES

La literatura acerca de la programación metabólica fetal se perfila como una herramienta que requiere la continua exploración para explicar nuevas teorías, acerca de si el exceso de la nutrición en el útero modula la programación metabólica fetal de la misma manera que la de una madre con un entorno de la desnutrición. De ser así, entonces los mecanismos de estos desequilibrios nutricionales fetales son diferentes. Por otra parte las funciones moleculares descritas, sugieren que la programación metabólica fetal se asocia con cambios en una compleja red de transcriptomas del hígado que puede afectar permanentemente de una manera temprana el equilibrio de la nutrición, asociándose a una respuesta adaptativa de las neuronas centrales del hipotálamo, región que modula la ingesta de alimentos y el gasto de energía con cambios en la actividad hormonal.

Los nuevos conocimientos estarían enfocados a factores relacionados con la epigenética, los cuales tienen un campo enorme de exploración, como modificaciones de histonas y la regulación de la transcripción de genes, así como de miRNAs. Se requieren de investigaciones biomédicas que puedan ofrecer oportunidades para explicar lo complejo de esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
 2. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetología* 1992;35:595-601
 3. Antonucci R, Atzori L, Barberini L, Fanos V. Metabolomics: The “new clinical chemistry” for personalized neonatal medicine. *Minerva Pediatr* 2010;61:145-148
 4. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-4
 5. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock Gr, WhelanJ, eds. *The childhood environment and adult disease*. Chichester, United Kingdom: John Wiley and Sons, 1991:38-55.
 6. Barker DJP. *Mothers, babies and health in later life*. Edinburgh: Harcourt Brace and Co Ltd, 1998.
 7. Langley SC, Jackson AA. Increased systolic blood pressure in adult rats induced by fetal exposure to maternal low protein diets. *Clin SC*. 1994;86:217-22
 8. Desai M, Crowther N, Ozanne SE, Luas A, Hales CN. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Tarnas*
 9. Widdowson EM, McCance RA. A review: new thought on growth. *Pediatr Res* 1975;9:154-6
 10. Phillips DIW. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetología* 1996;39:1119-22
 11. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-739.
 12. Dullo AG. Thrifty energy metabolism in catch up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1155-171
 13. Ounsted M, Sleight G. The infants self-regulation of food intake and weight gain. *Lancet* 1975;1:1393-1397.
-

14. Guilloteau P, Zabielski R, Hammon HM, Metges CC. Adverse Effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol* 2009;60, Suppl 3, 17-35.
15. Horvath-Marques A., O'Connor TG, Roth C, Susser E and BjØrke-Monsen AL. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci.* 2013 published online 2013 July 31.
16. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005;135:1382-6
17. Armitage JA, Poston L & Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome the role of maternal obesity frontiers. *Hormone Research* 2008;36:73-84
18. Shankar K, Harrell A, Lui X, Gilchrist JM, Ronins MJ & Badger TM. Maternal Obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2008;294;R528-R538
19. Stefan N, Weyer C, Levy-Marchal C. Endogenous glucose production, insulin sensitivity and insulin secretion in normal glucose-tolerance. Pima Indians with low birth weight. *Metab Clin Exp.* 2004;53:904-11
20. Phillips DI, Hirst S, Clark PM. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia.* 1994;37:592-6
21. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: Effects of leptin on pancreatic beta cells *AM J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;2278:EI-14
22. Dabelea D & Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1085-1081
23. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum S, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyahi KJ, Joglkar GV, et al. Vitamin B12 and folate concentration during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune maternal nutrition study. *Diabetologia* 2008;58:29-38
24. Pedersen J, Osler M. Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mother. *Dan Med Bull* 1961;78-83
25. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mother, relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1996;18:611-617
26. Simeoni U & Barker, D.J. Offspring of diabetic pregnancy long term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009;14:119-124
27. Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*, 2008;121:570-574
28. Torres-Farían C, Richer HG, German AM, Valenzuela GJ, Campiro C. et al. Maternal melatonin selectively inhibits cortisol production in the primate fetal adrenal gland. *J Physiol* 2004;554:841-856
29. Talbert D, Sebire NJ. The Dynamic placenta I. Hypothetical model of a placental mechanism matching local fetal blood flow to local intravascular oxygen delivery. *Med Hypotheses* 2004;62:511-519
30. Ettlaiac, Su S, LiC Collier ME. Tissue factor-containing microparticles released from me-

-
- sangial cells in response to high glucose and AGE induce tube formation in microvascular cells. *Microvasc Res.* 2008;76:152-160
31. Pietro L, Daher S, Rudge MV, Calderon IM, Damasceno DC et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. *Placenta* 2010;31:770-780
32. Westermeier F, Salomon C, Gonzalez M, Puebla C, Guzman-Gutierrez E, et al. Insulin restores gestational diabetes mellitus-reduced adenosine transport involving differential expression of insulin receptor isoforms in human umbilical vein endothelium. *Diabetes*
33. Loss RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R, Birth weight and body composition in young adult men a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1537-45
34. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass A link between birth weight, obesity and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:726-30
35. Levy-Marchal C, Jaquet D, Czermichow P. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatol.* 2004;9:67-74
36. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA, Impaired glucose tolerance in adolescents offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 1995;18:611-7
37. Friedman JM, Halass JL Leptin and the regulation of body weight in mammals *Nature.* 1998;395; 763-70
38. Lissner L, Karisson C, Lindroos Ak, Sjostrom L, Carlsson B. Birth weight, adulthood BMI and subsequent weight gain in relation to leptin levels in Sweden women. *Obes Rev.* 1999;7:150-4
-

MEDICINA FETAL: EL FETO COMO PACIENTE

Dr. Percy Pacora Portella^{1,2,5}

Dra. Rosa Edith Nuñez Paiva^{2,5}

Dra. Diana Huanco Apaza^{2,3,5}

Dr. Manuel Ticona Rendon^{2,4,5}

1. Facultad de Medicina-Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru. Hospital Nacional Docente Madre-Niño “San Bartolomé”, Lima, Perú.

2. Centro de Promoción de la Salud “Peru Saludable”

3. Hospital Hipolito Unanue, Tacna, Perú.

4. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, Tacna, Perú

5. Asociación de Medicina Perinatal del Perú (AMP)

Lima, Perú

INTRODUCCIÓN

Medicina fetal es la disciplina que emplea todos los medios disponibles en la naturaleza para prevenir, cuidar, conservar, mejorar la salud y curar o aliviar las enfermedades del ser humano antes de nacer. Debido a que constituye una rama de la medicina humana, la medicina fetal también es ciencia y es arte. (1-5)

La ciencia es producto de la observación humana y del razonamiento deductivo que permite acumular con la experiencia un conjunto de conocimiento cierto, organizado y comprobado; el cual nos permite tener una comprensión de la naturaleza, conocer sus leyes y nos permite transformarla. La tecnología, basada en la ciencia y el razonamiento deductivo, y el arte del cuidado médico da el fundamento para la solución de muchos problemas clínicos.

Los espectaculares avances en genética, bioquímica, inmunología, microbiología y técnica de imágenes nos permiten tener acceso a las partes más profunda de la célula y los puntos más escondidos del concebido (embrión-feto). Sin embargo, únicamente la aplicación de las técnicas más sofisticadas del laboratorio y el empleo de las últimas modalidades terapéuticas no es garantía de una buena práctica médica o le convierten a uno en un buen médico fetal.

¿Dónde se encuentra el arte del médico fetal?

El arte en la medicina consiste en el establecimiento de una relación amical del médico con la mujer gestante y su familia para conservar la fe y la esperanza en las personas para que la vida perdure siempre. (6) En términos sencillos, la medicina fetal consiste en la puesta en práctica del conocimiento de la naturaleza humana, el conocimiento intuitivo, la lógica y el buen juicio en beneficio de la salud del ser humano antes de nacer. Entendemos al ser humano como un organismo vivo biológico, psicológico, social y espiritual. (2,7)

La combinación de conocimiento humano, intuición y buen juicio define “el arte” en la práctica de la medicina, el cual es necesario, junto con el conocimiento científico, para dar solidez a la práctica de la medicina fetal. El arte del médico se pone en evidencia en la relación médico –paciente, en la confección de la historia clínica y el tratamiento de la persona enferma.

El embrión-feto se encuentra dentro del ambiente uterino materno. Por lo tanto, el médico fetal atiende a dos pacientes, la madre y el concebido, teniendo en cuenta el medio ambiente bio-sico-social y espiritual que rodea a ambos. Es decir, que el médico fetal debe considerar las creencias,

los valores y la espiritualidad de la mujer gestante considerando la situación familiar, comunitaria y social de la mujer.(8)

El comprender que la enfermedad fetal es multifactorial obliga al médico fetal a ser un profesional de la salud con amplio conocimiento de la naturaleza humana, lo que le permite realizar el diagnóstico médico y aplicar el tratamiento más conveniente para el feto enfermo y doliente considerando el estado de salud de la madre. (9-18)

La madre es el medio ambiente fetal

El concebido, embrión-feto, se nutre a través de la madre. Ella le proporciona el alimento biológico, psicológico y social para su desarrollo y crecimiento apropiado. La placenta humana constituye el principal órgano fetal que permite el desarrollo normal del concebido.

El éxito del embarazo requiere la coordinación de tres procesos interdependientes: la deciduación del útero, la formación de la placenta y el desarrollo del feto.

La deciduación del endometrio ocurre, independientemente de la implantación del blastocisto, en la fase secretoria tardía del ciclo menstrual y se extiende a todos los compartimientos celulares del útero e involucra una alteración de la población de células inmunes locales y remodelación de las arterias espirales. La extensión de la deciduación parece correlacionarse con la invasión trofoblástica. (19).

La placentación humana normal requiere que el trofoblasto invada el tercio interno del miometrio y realice la transformación fisiológica de las arterias espirales en esta región, el cual es efectuado mediante la invasión trofoblástica intersticial y endovascular ocasionando la formación de la conexión de las arterias útero-placentarias de baja resistencia entre las arterias radiales y el espacio intervilloso.(20-26)

El embarazo humano es un estado único de tolerancia inmune materno-fetal. Con el avance de la gestación, se puede distinguir tres fases en el sitio de implantación. Al principio del embarazo, mecanismos pro-inflamatorios juegan un papel clave en la invasión trofoblástica y la remodelación de las arterias espirales maternas, resultando en el adecuado suministro de sangre para la unidad feto placentaria. Este período es seguido por un estado anti-inflamatorio caracterizada por acelerado crecimiento y desarrollo fetal. Al final del embarazo, la vía proinflamatoria es clave para que se produzca el parto espontáneo, promoviendo la activación de la decidua y el miometrio, la maduración cervical, las contracciones uterinas, y la expulsión del feto y la placenta. (24)

Patogenia de la enfermedad fetal

Muchas enfermedades se presentan en grupos humanos unidos por lazos hereditarios, denominados familia. Tal agrupamiento de las enfermedades obedecerían al efecto de los genes, al medio ambiente que se comparte y las interacciones de los genes con el medio ambiente. (25)

La herencia, representado por la interacción de los genes maternos con los genes del concebido heredados del padre y el medio ambiente biológico, psicológico y social determinan la presencia de factores condicionantes de la enfermedad fetal. Por su naturaleza, estos factores estresores patógenos son de ocho tipos: anatómicos, nutricionales, toxico-contaminante, metabólicos,

psicológico, nutricionales, vasculares, metabólicos e infecciosos. (9-18,27-29)

Los ocho factores estresores condicionantes de la enfermedad pueden intervenir en forma individual o simultánea sobre el organismo vivo (madre/embrión-feto-placenta). El organismo vivo respondería en dos formas: 1) local/específica a nivel uterino y 2) general/inespecífica en forma sistémica. Ambas respuestas alterarían la función de la célula endotelial de los tejidos del concebido o de la madre determinando la enfermedad fetal y la muerte perinatal. (Figura 1)

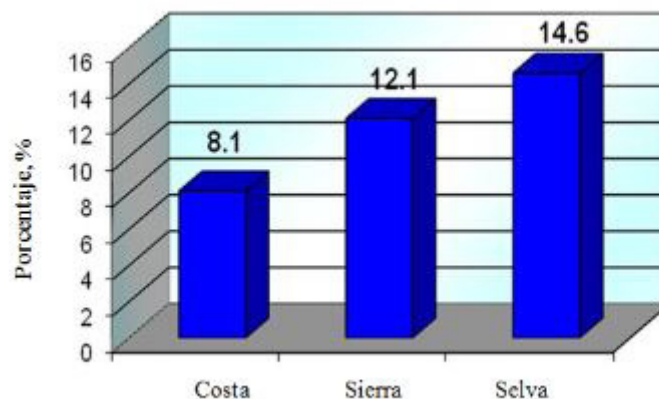


Figura 1. Origen de las enfermedades del niño en desarrollo intrauterino

La herencia y el medio ambiente del individuo determinan la presencia de los factores estresores condicionantes de la enfermedad vascular, los cuales son de ocho tipos de naturaleza: 1) Anatómico 2) Tóxico- Contaminante, 3) Vascular, 4) Nutricional 5) Metabólico, 6) Infeccioso, 7) Psicológico y 8) Sociales. Estos factores estresores condicionantes en forma aislada o simultánea influyen sobre la unidad materno-feto/placenta, el cual debido a predisposición hereditaria responde al estrés con una respuesta adaptativa en dos formas: 1) Local con disminución de la perfusión de órganos vitales y defectos anatómicos en su desarrollo y 2) Generalizada con el desarrollo del síndrome metabólico, citoquinas proinflamatorias y la oxidación celular que da lugar a la aterosclerosis y la enfermedad vascular. Cuando esta respuesta adaptativa fisiológica es superada por los factores estresores se produce la enfermedad fetal. Si la enfermedad no es atendida oportunamente en forma integral, la enfermedad puede conducir a un niño discapacitado o a la muerte prematura del niño.

Estos factores estresores en forma individual o simultánea alterarían: 1) la capacidad uterina de implantar al blastocisto (defecto en la decidualización) y 2) el normal desarrollo de la placenta (placentación defectuosa). Estas alteraciones estructurales del útero durante la implantación y placentación ocasionarían un circuito vascular de pequeño calibre, alta resistencia y flujo sanguíneo disminuido, disminuyendo el flujo sanguíneo hacia la placenta. Tanto la sobreactivación de vías antiangiogénicas y la inhibición de vías angiogénicas placentaria después del primer trimestre del embarazo serían importantes para el desarrollo de los síndromes obstétricos (33, 45, 53-55). Así, la preeclampsia se caracteriza por el aumento de la expresión placentaria y concen-

traciones sistémicas maternas de las moléculas antiangiogénicas sFlt-1 y la endoglina soluble, que conducen a un estado anti-angiogénico, disfunción endotelial generalizada, hipertensión y proteinuria. De manera que las alteraciones morfológicas del útero materno determinan el desarrollo de los síndromes clínicos obstetricos identificados como sangrado vaginal (abortos, embarazo ectópico, sangrado en la segunda mitad del embarazo), preeclampsia, parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, muerte fetal, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento fetal y morbilidad neonatal (9-19, 25-29). Figura 2.

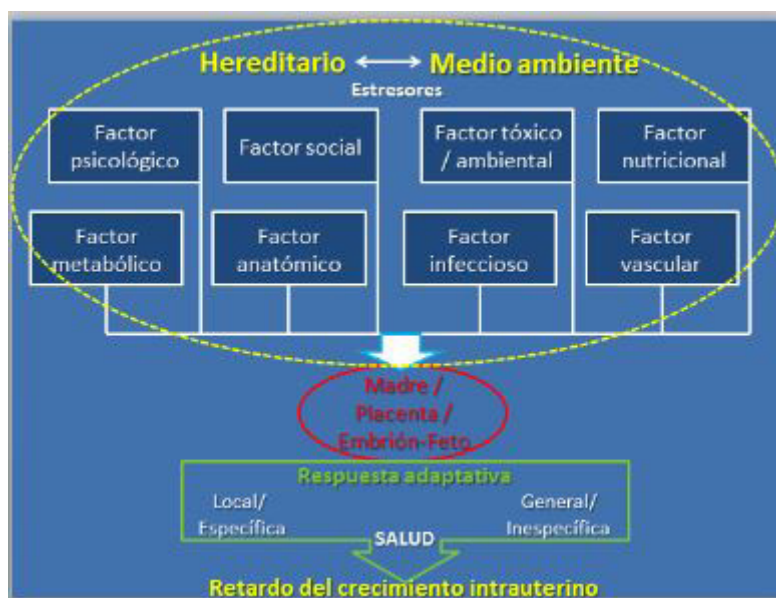


Figura 2. Interacción de la herencia y el medio ambiente en el desarrollo de la enfermedad y la muerte humana

La herencia y el medio ambiental interactúan recíprocamente, determinando los factores estresores que intervienen en el proceso de la salud/enfermedad humana que son de ocho tipos de naturaleza: anatómica, social, psicológica, nutricional, toxica, metabólica, infecciosa y vascular. Estos factores interactúan sobre el organismo vivo madre-niño (mujer/placenta-embrión-feto). Debido a la predisposición hereditaria y medio ambiental, la unidad materno-fetal responde en forma adaptativa dando dos respuestas: 1) respuesta local con alteración de la perfusión placentaria, respuesta inflamatoria intrauterina, activación corion-decidual, infección intrauterina y maduración cervical; y 2) respuesta generalizada con el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica, disfunción de endotelio vascular materno y fetal, síndrome metabólico, hipertensión arterial, estrés oxidativo y trastorno de la coagulación. La respuesta del organismo vivo madre-niño se expresa clínicamente como síndromes clínicos de amenaza de aborto, restricción del crecimiento fetal, defectos congénitos, macrosomía/obesidad fetal, ruptura prematura de membranas fetales, incompetencia cervicales, sangrado por vía vaginal, muerte fetal, preeclampsia-eclampsia. Estos síndromes clínicos traen como consecuencia el trabajo de parto pretérmino, el nacimiento prematuro y el desarrollo de la enfermedad humana (materna, fetal y neonatal). El parto pretérmino, el nacimiento prematuro y la enfermedad humana (materna/fetal/neonatal)

son consecuencia de varios factores que intervienen secuencial o simultáneamente. La pérdida del equilibrio interno del organismo vivo lleva a la enfermedad y si no se interviene oportunamente ocurre la muerte humana (materna/fetal/neonatal), tal como se ilustra en la figura 2.

El feto como paciente

Considerar al feto como un paciente significa considerar al ser humano en toda su dignidad desde el momento de la concepción (29). Los adelantos científicos en el campo de la biología, genética, cirugía y farmacología han convertido al feto sujeto de estudio, diagnóstico y tratamiento. Actualmente, es posible realizar diagnósticos prenatales de enfermedades genéticas, nutricionales, vasculares, tóxicas, metabólicas, infecciosas y anatómicas. (30-32)

El estudio de los tejidos fetales, tales como la sangre, placenta, líquido amniótico, cordón umbilical y biopsia de los órganos fetales, permiten llegar al diagnóstico prenatal empleando las técnicas de imágenes, inmunología, histología, microbiología, biología molecular. Los adelantos en el tratamiento médico y quirúrgico han aumentado la esperanza y la fe de las familias en mejorar la calidad de vida y la supervivencia del feto enfermo y doliente.

Para llegar al diagnóstico prenatal, se hace necesario obtener el consentimiento informado de la paciente. Consentimiento informado significa la comprensión clara de parte del paciente de los riesgos potenciales de los procedimientos diagnóstico y terapéuticos. En señal de autorización de tal procedimiento la madre y la familia firma el documento donde está explicado los riesgos potenciales del procedimiento médico.

El médico debe explicar el procedimiento de una forma clara y comprensible que permite a la paciente comprender la naturaleza del procedimiento y los riesgos potenciales.

La evidencia epidemiológica, clínica y experimental ha permitido establecer que durante la vida fetal del individuo se desarrollan los órganos que le permiten mantener la vida extrauterina del individuo y se programa la función de los órganos en la vida adulta. La alteración en la programación de la función de los órganos de la economía predispone al individuo a desarrollar enfermedades degenerativas en la edad adulta. De allí que con justificada razón se mencione que el feto es el patrón de formación o el padre del hombre (33).

La salud de la mujer está ligada a la salud del niño

La información clínica y demográfica de la mujer gestante y de su niño registrada en el año 2005 en el Sistema Informático Materno- Perinatal de 29 hospitales del Ministerio de Salud situados en la Costa, Sierra y Selva, nos ha permitido identificar los ocho factores patogénicos de la enfermedad y la dolencia. Estos ocho factores fueron identificados de la siguiente forma:

- 1) Anatómico: talla materna menor de 156 cm y/o defecto anatómico del feto o recién nacido
 - 2) Nutrición: Desnutrición materna (Índice de masa corporal menor de 20 kg/mt²) y hemoglobina < 11 gr/dL o Hematocrito < 33%.
 - 3) Vascular: hemorragia por vía vaginal, hipertensión arterial, infarto y/o hemorragia placentaria.
 - 4) Infeccioso: infección urinaria materna y/o sepsis neonatal.
 - 5) Privación psicológica: madre soltera, madre adolescente (< 20 años) y/o múltipara
-

(uno o mas hijos). 6) Privación social: ausencia de control prenatal y ausencia de educación secundaria. 7) Desorden metabólico: obesidad materna, prediabetes- diabetes y/o edad materna mayor de 30 años. 8) Tóxico: habito de fumar, uso de drogas ilícitas, alcohol.

Se consideró morbilidad materna a cualquier complicación de la salud materna durante el embarazo, morbilidad fetal al feto con trastorno del crecimiento fetal (feto pequeño o grande para el tiempo de gestación). La morbilidad neonatal se consideró a cualquier patología del recién nacido. Se consideró muerte materna a la muerte de la madre durante el embarazo y los primeros 42 días después del parto; muerte fetal, a todas las muertes antes de nacer (incluyendo los abortos) y muerte neonatal a la muerte del nacido vivo que fallece durante los primeros siete días de nacido.

De un total de 97,709 embarazos simples (un solo feto) con información completa analizable, se encontró 48.647 (49.9%) casos de morbilidad materna, 66 (0.07%) casos de muerte materna, 7,667 (8.0%) casos de morbilidad neonatal, 1,099 (1.12%) muertes fetales y 832 (0.85%) muertes neonatales.

Los ocho factores patogénicos de la enfermedad y la muerte de la mujer y el niño en el Perú durante el año 2005 se muestran en la tabla 1 y las figuras 3 y 4. Se puede observar que los factores que con más frecuencia afectan la salud de la mujer son de naturaleza nutricional, psicológica, anatómica y metabólica. En cambio, los factores que con mayor frecuencia condicionan la muerte de la mujer son de naturaleza social, anatómica, psicológica, metabólica y vascular. El otro hecho saltante es que, pese a que hay un mayor número de madres enfermas durante el embarazo (n: 48,647), el número de niños enfermos o muertos es menor (n: 10,015). Esto significa que en 80% de las veces, la madre llega a proteger a su hijo dentro del útero de las enfermedades.

Otra información importante es que los ocho factores estresores condicionantes de la enfermedad actúan en forma simultáneamente desarrollando la patogenia de la enfermedad o la muerte del ser humano, tal como se muestra en la figura 1.

La baja frecuencia del factor tóxico en la población estudiada se ha debido al subregistro; ya que durante el interrogatorio a la madre sólo se le indagó sobre el acto de fumar y el uso de drogas ilícitas por la pareja. Mucha de la información obtenida en este rubro es sesgada porque depende de la confianza de la mujer gestante hacia el profesional a fin de confesarle el hábito que practica, necesiéndose efectuar estudios cualitativos a profundidad para obtener la información certera. Tampoco se consideraron los pululantes ambientales como un factor tóxico.

En resumen, la salud del niño en desarrollo intrauterino esta ligada a la salud de la madre. Los factores estresores patógenos son de ocho tipos de naturaleza y existe un subregistro de los factores toxicos-contaminantes ambientales, psicológicos y sociales asociados a la violencia domestica y social de la que es victima la mujer en el Perú.

Creando el ambiente saludable del feto

Debido a que todo embarazo causa trastorno del ánimo de la mujer gestante y más de la mitad de los embarazos no han sido planeados por la pareja, el factor psicológico y la violencia doméstica o social contra la mujer son los factores estresores más comunes (9) y los que con mayor frecuencia ensombrecen el pronóstico de la enfermedad del niño en desarrollo antes del nacimiento (34). Por tal motivo, se ha propuesto la atención temprana del embarazo en donde se le hace participar activamente a la pareja masculina y a los miembros de la familia en el cuidado y la protección de la mujer gestante desde el inicio del embarazo (35-37)

El empleo de la palabra en forma saludable es de vital importancia para mejorar el pronóstico del embarazo. Por tal motivo, el médico que atiende a la mujer gestante no debiera adjetivar a la mujer con edad mayor de 34 años como “añosa” o catalogar a los embarazos como de “alto riesgo”; ya que las evidencias demuestran que el mayor número de embarazos asociados con muerte materna y perinatal son los embarazos de “bajo riesgo”. Así, el 64% de las muertes maternas en los Hospitales del Ministerio de Salud del Perú en los años 2000-2010 ocurrió en mujeres que tuvieron atención prenatal y fueron catalogadas como “embarazos de bajo riesgo”. Además, la primera causa de muerte materna indirecta en gestantes adolescentes peruanas es el suicidio (6). Debido a que todo embarazo tiene riesgo de complicarse, resulta absurdo catalogar al embarazo de “bajo” o de “alto riesgo”.

En lugar de designar a la mujer mayor de 34 años como “añosa”, debiera el médico establecer si la gestante presenta trastorno del ánimo, abuso de sustancias tóxicas, obesidad, prediabetes o diabetes gestacional, infección genito urinaria o periodontal, enfermedad vascular o si es víctima de violencia doméstica; ya que todos estos factores pueden ser tratados interdisciplinariamente en forma oportuna pudiendo cambiar favorablemente el curso de la enfermedad fetal.

Nosotros recomendamos el empleo de palabras saludables que brinden seguridad, confianza protección, gozo y esperanza en la mujer gestante. Enseñamos a los familiares y amigos de la gestante que eviten los contaminantes ambientales (ruidos, malas noticias y palabras violentas) Citamos a la pareja o familiar responsable de la mujer gestante para entrenarle a que diariamente, tres veces al día, le brinde a la mujer gestante seis buenas noticias mirándole directamente a los ojos. Por ejemplo, si la gestante se llama Maria, las seis buenas noticias son las siguientes (19): 1) Maria, estas joven y hermosa. Eres joven, igual como yo, porque nuestro Padre en el cielo es eterno y es el mismo ayer hoy y siempre. Y tú eres hermosa, porque El te ha dado la vida y la capacidad de dar vida a través de las palabras. Y a mi, El me ha dado la capacidad de dar vida a través de las palabras. 2) Con la gracia de Dios, estas embarazada. Es decir, que has recibido un regalo de Dios. 3) El niño que llevas en el vientre, (nombrar al niño), es un ángel o mensajero de Dios y nada malo le va a suceder. 4) Nada malo te va a suceder a ti.

5) Yo le voy a pedir a Dios que me de sabiduría porque quiero ser un buen esposo y buen padre. ¿Estas de acuerdo?. Luego que la gestante responde afirmativamente a esta pregunta, el esposo le abraza; y luego de un momento de reconciliación, el esposo le dice la sexta buena noticia levantándole las manos: 6) Bendita eres tu entre todas las mujeres y bendito es el fruto de tu

vientre (le pedimos que mencione el nombre del bebé si ya tiene nombre) y le pedimos que bese el vientre de la mujer.

Es impresionante ver cómo las palabras dadas con seguridad, confianza y amor cambian el espíritu de las personas. Luego enviamos a la pareja al capellán o al sacerdote de la fe religiosa que profesa la pareja. El hacer participar activamente al esposo, familiares o amigos en el cuidado y protección de la mujer gestante nos permite crear un ambiente saludable de unión, cooperación y de ayuda social al niño antes de su nacimiento (34). De esta manera la palabra dada con sabiduría crea vida y da salud a la humanidad que se desarrolla en el útero materno (8). Desarrollar y fortalecer la fe en la vida brinda a la mujer embarazada la seguridad para conservar y recuperar la salud hasta lograr alcanzar la paz, el consuelo y la esperanza. Esto es particularmente cierto en las mujeres que deciden continuar el embarazo de niños con defectos congénitos letales, en quienes se ha encontrado que la práctica de la fe religiosa ayuda a estas mujeres y su pareja a superar el duelo y restablecer la salud (39).

El médico que incorpora las palabras saludables dentro de su arsenal terapéutico se convierte en el principal promotor de la salud del niño antes de su nacimiento fortaleciendo o ayudando a establecer un ambiente familiar saludable. De magna caritas, magna reverentia.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacora P. Ser Médico: La esencia del médico y su práctica. En Capítulo 7: Atención Primaria en el Perú; Mujer Niñez y Adolescencia, Lima, Perú 2009, (Pacora P, Oliveros M, Kendall R, Guibovich A, Calle M, Cano U, Cueva G, editores). . Disponible en: <http://www.perusaludable.org/CAPITULO%207.pdf>
 2. León Barua R. Filosofía de la medicina. Definición de la medicina. Diagnóstico 2002;vol 41;2: 80-82.
 3. Honorio Delgado en El Médico, la Medicina y el Alma. UPCH Fondo editorial, 1992, pag.25-36.
 4. León Barua R. Medicina teórica. Definición de la medicina y su relación con la biología. Rev Med Hered 1996;7(1):1-3.
 5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ. The Practice of Medicine en Harrison's Textbook of Internal Medicine, The Mc Graw-Hill Companies, USA, 2001.
 6. Pacora P. El aborto terapéutico: ¿realmente existe? Acta Medica Peruana 2014; 31(4):234-239.
 7. Pacora P. Factores determinantes de la Salud y condicionantes de la enfermedad. En Obstetricia y Perinatología. Libro Homenaje al Prof. Dr. Samuel Karchmer . Avila D., Fescina R, Romero R (editores). Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal. Ecuasalud S.A. Guayaquil, Ecuador, 2013, p. 445-453.
 8. Pacora P. Ética en la atención de la salud de la mujer. Diagnóstico 2011; 50(3):
 9. Pacora P. Factores determinantes de la salud y condicionantes de la enfermedad en la mujer peruana. . Diagnóstico 2012; 51(3): 125-133.
 10. Pacora P, Guibovich A, Ingar W, Oliveros M, Huiza L, Barreda A. Factores patogénicos del embarazo complicado por la hipertensión arterial en una población de Lima, 1991-2006. Rev
-

Per Ginecol Obstet. 2007;53:263-272

11. Pacora P. El desprendimiento prematuro de placenta es una manifestación de la enfermedad vascular severa del embarazo. *Rev Per Gineco Obstet* 2005; 5 1:39-48
 12. Pacora P. El Origen de la preeclampsia y la eclampsia: La placentación. (Origin of preeclampsia and eclampsia: Placentation). *Rev Per Ginecol Obstet* 2006;52(4):202-212.
 13. Pacora P, Tello T, Capcha E, Esquivel L, Ayala M y Huiza L. La privación social y afectiva de la madre se asocia a alteraciones anatómicas y funcionales en el feto y recién nacido. *An. Fac. med.* 2005;66;4 :282-289 .
 14. Huiza L, Pacora P, Reyes M, Ingar W, Santivañez A y Ayala M. La enfermedad perinatal/prematuridad es un síndrome clínico multifactorial: Asociación entre la herencia, la flora microbiana vaginal, el estado nutricional y la morbilidad perinatal. *An. Fac. med.* 2003;64;3 :167-179 .
 15. Huiza L, Pacora P, Ayala M y Buzzio Y. La muerte fetal y neonatal es de origen multifactorial. *An Fac Med* 2003;64;1:13-20..
 16. Pacora P, Gonzales G. Influencia de la Altitud en el Peso del Recién Nacido en la altura. En *Características del Peso al Nacer en Perú: Incidencia y Factor de Riesgo, Morbimortalidad* (Ticona M y Huanco D, editores). Universidad Nacional Jorge Basadre Grohoman, Tacna ,Perú, 2013, p. 49-72
 17. Ticona M, Pacora P, Huanco D. Ticona M. Retraso del crecimiento intrauterino en el Perú: factores estresantes y resultados perinatales en hospitales del Ministerio de Salud. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:725-736.
 18. Pacora P. Ticona M. Huanco D. Factores estresantes y consecuencias en la restricción del crecimiento intrauterino. *Rev. Latin. Perinat.* 2015;18 (1) :24-31
 19. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Aug;10(8):466-80
 20. Christensen S, Verhage HG, Nowak G de Lanerolle P, Fleming S, Bell SC, et al. Smooth muscle myosin II and alpha smooth muscle actin expression in the baboon (*Papio anubis*) uterus is associated with glandular secretory activity and stromal cell transformation. *Biol Reprod* 1995;53:598-608
 21. Ramsey EM, Houston ML, Harris JW. Interactions of the trophoblast and maternal tissues in three closely related primate species. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:647-52
 22. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93:569-79
 23. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1416-23.
 24. Szalai G, Xu Y, Romero R, Chaiworapongsa T, Xu Z, Chiang PJ, Ahn H, Sundell B, Plazyo O, Jiang Y, Olive M, Wang B, Jacques SM, Qureshi F, Tarca AL, Erez O, Dong Z, Papp Z, Hassan SS, Hernandez-Andrade E, Than NG. In Vivo Experiments Reveal the Good, the Bad and the Ugly Faces of sFlt-1 in Pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(11):e110867.
 25. Romero R, Kuivaniemi H, Tromp G and Olson J. The design, execution, and interpretation of genetic association studies to decipher complex diseases. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1299-312
-

-
26. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, Thaler HT and Romero R. Failure of the physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1137-42.
 27. Nuñez O., Pacora P. Diabetes Mellitus y Gestación Texto de Ginecología, Obstetricia y Reproducción. (Ed. José Pacheco), REP SAC, Lima Peru, 2007, p. 1169-1187. Disponible en : <http://sliwww.slideshare.net/PercyPacora>.
 28. Pacora P, Romero R. Parto pretermino y nacimiento prematuro. Texto de Ginecología, Obstetricia y Reproducción. (Ed. José Pacheco), REP SAC, Lima- Peru, 2007, p. 1244-1267
 29. Pacora P, Nuñez RE, Huanco D, Ticona M. Medicina Fetal: Medicina del ser humano antes de nacer. *Rev. Latin. Perinat.* 2015;18 (2) :86-102
 30. Recce E. A and Hobbins J. C. (eds) *Medicine of the Fetus and Mother* . Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA 1999
 31. Creasy RK, Resnik R (eds): *Maternal -Fetal Medicine*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier WB Saunders Company, USA, 2014
 32. Rodeck Ch H and Whittle MJ. *Fetal Medicine. Basic Science and Clinical Practice*. Elsevier Limited, London, 2009.
 33. Romero R. The child is the father of the man. *Prenat. Neonat Med* 1996;1:8-11.
 34. Rodríguez I, Pacora P. Promoción de la salud mental de la mujer Peruana. *Diagnostico* 2013; 52(2): 61-73
 35. Pacora P, Gonzales G, Perez Y. Atención del embarazo temprano. *Diagnostico* 2013; 52(2): 61-73
 36. Pacora P, Gonzales G, Perez Y. Atención del embarazo temprano. En *Bienestar Fetal : Homenaje al Prof. Dr. Roberto Caldeyro Barcia* . Avila D., Bianchi A, Fescina R, Karchmer S, Romero R (editores). Federación Latinoamericana de Asociaciones de Medicina Perinatal. Ecuasalud S.A. Guayaquil, Ecuador, 2014, p. 364-369.
 37. Pacora P, Gonzales G, Guibovich A, Alegria R, Cabrera S, Ingar W, Ota A. Guía de Atención del embarazo temprano. Asociación de Medicina Perinatal del Perú. Ministerio de Salud del Perú. Disponible en: <http://es.slideshare.net/PercyPacora/embarazo-temprano-minsa>
 38. Lucas 1:26-42. La Biblia . Reyna Valera Contemporánea.
 39. Cope H, Garrett ME, Gregory S, Ashley-Koch A. Pregnancy continuation and organizational religious activity following prenatal diagnosis of a lethal fetal defect is associated with improved psychological outcome. *Prenat Diagn.* 2015 Apr 14. doi: 10.1002/pd.4603. [Epub ahead of print]
-

CAPÍTULO III
PROGRAMACIÓN FETAL E
INMUNOLOGÍA PERINATAL

ADN FETAL EN SANGRE MATERNA

Dr. Juan Andrés Pérez Wulff
Dr. Daniel Márquez Contreras

I Profesor Postgrado Perinatología. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.
Caracas, Venezuela

INTRODUCCIÓN

Desde la incorporación de los métodos de tamizaje destinados a la identificación de fetos con riesgo de padecer un trastorno cromosómico, se ha insistido enfáticamente en la necesidad de mejorar las tasas de detección y disminuir el número de procedimientos diagnósticos invasivos, lo que secundariamente incidiría en la reducción de la tasa de pérdida fetal atribuible a dichos procedimientos. Inicialmente, se consideró solo la edad materna como criterio de riesgo para el asesoramiento genético. Así, una embarazada con una edad igual o mayor a 35 años, se calificaba como de alto riesgo para la concepción de un producto portador de aneuploidías. Estadísticamente, esta edad cronológica como punto de corte, arroja una tasa de detección (TD) de 30%; con una tasa de falsos positivos (FP) de 5% (1). Años más tarde se introducen los marcadores séricos maternos (2), donde el análisis de α -fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (uE3) y gonadotropina coriónica humana (hCG), en conjunto con la edad materna constituyen el triple screening; aportando una TD de 60%, con 5% de FP en madres menores de 35 años. Esto último de importante acotación, ya que dicho método de tamizaje, realizado en madres mayores de 35, evidencia un aumento de la tasa de FP a 25% (3-7). El triple screening es actualmente el método de detección prenatal de mayor difusión en nuestro país y en algunos de Latinoamérica; incluso fue durante años el método de tamizaje estándar en los Estados Unidos (8). Con la incorporación de la inhibina-A y la consecuente constitución del cuádruple screening, se logra obtener un tamizaje más eficiente al alcanzar una TD de 78% manteniendo la misma tasa de FP (9).

La introducción del ultrasonido y en particular de la translucencia nucal en 1990 (10,11), ha contribuido con mejorar notablemente las tasas de detección prenatal de cromosopatías. Sumando a este marcador ecográfico la edad materna y dos (02) marcadores séricos, la Proteína Plasmática A Asociada al Embarazo (PAPP-A) y la β -hCG, se constituye la Prueba Combinada (PC), la cual ofrece una TD de 90% con 5% de FP, al realizarla entre las semanas 11 y 13 más 6 días de gestación (12). Se ha intentado adicionar otros marcadores ecográficos a la PC o incluso asociarla al cuádruple screening a fin de mejorar la tasa de detección; sin embargo estas pruebas requieren la realización de ultrasonido por personal especialmente entrenado. En otros casos, la información se obtiene en forma tardía, sin lograr reducir por debajo del 5% la tasa de FP. Esta situación condiciona un incremento en el número de procedimientos invasivos con fines diagnósticos, reportando tasas de pérdida fetal atribuibles a los mismos entre 1 y 2% (13-14), importancia exacerbada por el hecho de que alguno de estos fetos cursarán con un cariotipo normal. Investigaciones recientes han demostrado que un 3 a 13% del ADN fetal se encuentra circulante en suero materno(15,16); y a través de un mecanismo complejo y eficiente de secuenciación del ADN es posible determinar la sobre-representación de los cromosomas 21, 18, 13, X y Y. Este

estudio, nos permite conocer el riesgo de un trastorno cromosómico con tasas de FP de 0,1 % y TD de 99% para Trisomía 21, 98% para Trisomía 18 y 97% para Trisomía 13; empleando una muestra de sangre materna que puede ser obtenida desde la semana 10 de gestación. Conocida como Test Prenatal No Invasivo (TPNI), la detección de ADN fetal en sangre materna permite disminuir de manera importante el número de procedimientos invasivos y en consecuencia, el número de pérdidas fetales potencialmente atribuibles a los mismos (17-20).

En nuestro análisis, reportamos como se ha comportado la prueba TPNI en Venezuela durante el lapso de tiempo comprendido entre enero 2013 y enero 2014; planteando un posible escenario comparativo con los métodos de despistaje tradicionales antes descritos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de corte transversal, descriptivo y comparativo, basado en distribuciones porcentuales y datos de asociación, realizado en Venezuela, donde se obtuvieron 513 muestras de ADN fetal en sangre materna, en pacientes con alto y bajo riesgo para cromosopatías, entre enero de 2013 y enero de 2014, que consintieron realizarse el TPNI después de conocer los diferentes métodos de despistaje prenatal para cromosopatías. La edad gestacional fue determinada a través del primer día de la fecha de última menstruación, en aquellas pacientes con ciclos regulares o por ecografía de primer trimestre temprano. El TPNI fue analizado por el laboratorio Ariosa Diagnostics Inc. California, Estados Unidos de Norteamérica a través su representante en Venezuela SouthGenetics®. A las pacientes cuyos resultados reportaron alto riesgo se les ofreció un estudio invasivo confirmatorio con obtención de cariotipo fetal por biopsia de vellosidades coriales (BVC) en el primer trimestre o amniocentesis en el segundo trimestre de la gestación. A las pacientes con reporte de bajo riesgo se les realizó seguimiento ecográfico y se consideraron negativas, posterior a la confirmación de fenotipo neonatal normal mediante evaluación clínica a cargo de Pediatras- Neonatólogos al momento del nacimiento. Se calculó la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo de la prueba.

A fin de evaluar su utilidad clínica, se adicionó la estimación de los Cocientes de Probabilidad Positivo y Negativo; para finalmente comparar mediante una Curva ROC (Característica Operativa del Receptor) el TPNI con otras pruebas estandarizadas de tamizaje antenatal, como la ultrasonografía con determinación de marcadores para cromosopatías y las pruebas séricas disponibles en nuestro país.

RESULTADOS

La edad materna osciló entre 18 y 46 años, con una media de 38 años. De ellas, 13 (68,42%) pacientes eran mayores de 35 años. De las 513 pruebas realizadas, 19 (3,7%) reportaron alto riesgo para aneuploidías. De las 19 pacientes, un caso se interrumpió voluntariamente ante una prueba con reporte positivo para Trisomía 18 (no confirmado por cariotipo), y otro resultó un óbito fetal, del cual se obtuvo cariotipo posnatal, confirmando una Trisomía 13. Los 17 casos restantes fueron confirmados; 15 de ellos prenatalmente, 4 con BVC y 11 con amniocentesis; y 2 casos con cariotipo posnatal. Se obtuvieron cinco Trisomías 21 (27,77%), dos Trisomías 18 (11,11%), un caso de trisomía 13 (5,55%). Tres casos de monosomía X (16,66%) y siete casos de trisomías de

cromosomas sexuales (38,88%), dentro de los cuales se reportaron tres casos de XXX y cuatro XXY. Una de las pruebas con reporte de alto riesgo resultó ser cariotipo normal 46, XY (0,19%). La tasa de detección obtenida en nuestro estudio fue de 99,81%.

TABLA 1

Edad materna	ADN Fetal	Edad Gestacional	Confirmación
33	Trisomía 21	17 semanas	Amniocentesis
35	Trisomía 21	12 semanas	BVC
38	Trisomía 21	12 semanas 5 días	Amniocentesis
42	Trisomía 21	14 semanas 2 días	Amniocentesis
44	Trisomía 21	11 semanas 2 días	BVC
18	Trisomía 18	12 semanas 2 días	Amniocentesis
41	Trisomía 18	13 semanas 2 días	No confirmado
42	Trisomía 18	11 semanas	BVC
43	Trisomía 13	12 semanas 2 días	Posnatal
34	Monosomía X	14 semanas	Amniocentesis
39	Monosomía X	11 semanas	BVC
44	Monosomía X	10 semanas 1 día	Amniocentesis
29	XXX	11 semanas	Amniocentesis
39	XXX	18 semanas 2 días	Amniocentesis
46	XXX	11 semanas 3 días	Amniocentesis
29 *	XXY/XY (al nacer)	17 semanas 6 días	Posnatal
41	XXY	14 semanas 5 días	Amniocentesis
42	XXY	13 semanas 3 días	Amniocentesis
44	XXY	11 semanas 4 días	Posnatal

*Falso Positivo

En nuestro estudio, la Sensibilidad de la prueba fue de 100%, con una Especificidad del 99,8%. Asimismo, se obtuvo un Valor Predictivo Positivo de 95% y Negativo de 100%. A fin de evaluar su utilidad clínica, se calcularon los cocientes de probabilidad (LH ratios), observándose un Cociente de Probabilidad Positivo de 495 y un Cociente de Probabilidad Negativo de 0,00 (Tabla 2). Ante esta condición estadística, se concluye que un paciente con TPNI de alto riesgo, presenta una probabilidad 495 veces mayor de cursar con un feto portador de cromosopatías; mientras que una prueba negativa o de bajo riesgo estima una probabilidad de cero (0) de que el feto en gestación sea aneuploide. Por último, comparamos mediante una Curva ROC (Característica Operativa del Receptor) el TPNI con otras pruebas de tamizaje prenatal, como la ultrasonografía con marcadores para aneuploidías y las pruebas séricas. En todos los casos, el TPNI resultó “siempre superior”.

TABLA 2

Total Mues. n	Alto Riesgo n	TD %	FP %	Sensibilidad %	VPP %	Especificidad %	VPN %	Cocien. de Probabilidad posit.	Cocien. de Probabilidad negat.
513	19	99,81	0,19	100	95	99,8	100	495	0,00

DISCUSIÓN

Desde el primer informe en 1997 por Lo y colaboradores (21), donde destacaban la posibilidad de utilizar el ADN fetal libre de células circulantes en plasma de la madre para el diagnóstico fetal, se creó la expectativa de que algún día el complejo de marcadores múltiples y las pruebas de tamizaje operador dependiente, así como las pruebas invasivas para la determinación del cariotipo fetal, podrían ser reemplazados con sólo tomar una muestra de sangre materna (22).

El ADN libre circulante en la sangre materna es de origen tanto fetal como placentario y a partir de la semana 10 de gestación se encuentra en concentraciones suficientes para su análisis a través de diferentes técnicas validadas por varios laboratorios como prueba para la detección de aneuploidías fetales; todos los datos se basan en las tecnologías de secuenciación de reciente generación y el análisis bioinformático avanzado. Estas pruebas reportan en general una alta sensibilidad y especificidad para la trisomía 21, 18 y menor en la trisomía 13, independientemente de la técnica molecular que se utiliza, y por lo general los resultados están disponibles dentro de los 7-10 días posteriores a la toma de la muestra materna (16). Nuestro estudio reportó similar TD, Sensibilidad, Especificidad, además de VPP y VPN que las publicaciones internacionales que avalan la utilidad del TPNI (17-20,22). En base a los datos obtenidos, el TPNI arroja datos de validación estadísticos comparables con una prueba diagnóstica, a pesar de estar concebido como un test de tamizaje. En la actualidad se conoce la secuencia de todos los cromosomas humanos e inclusive a través de la detección de ADN fetal en sangre materna se pueden conocer algunas microdeleciones y microduplicaciones, situación que amplía las fronteras del despistaje prenatal de aneuploidías (23).

Los análisis de ADN fetal en células libres es ahora ampliamente utilizado en el entorno clínico, especialmente en Norte América y China desde 2011, y posteriormente Europa. Las pruebas se han extendido, aunque su recomendación puede variar de un país a otro (24). La tendencia mundial es la unificación de criterios basados en evidencia siempre en beneficio del binomio madre feto. Latinoamérica, y por ende Venezuela, se ha integrado hacia las tendencias descritas previamente.

Situación en Venezuela

Para el año 2013, la tasa de natalidad en Venezuela fue de 19,66 x 1.000 habitantes (25), esto se traduce en el nacimiento de 530.820 venezolanos durante ese año. La mujer venezolana, al

igual que en muchos otros países a nivel mundial ha postergado la maternidad. Se estima que en Venezuela nacen 1,4 fetos con Síndrome de Down (SD) por cada 1.000 nacidos vivos, lo que se traduce en 743,14 recién nacidos con SD según las cifras de natalidad puntualmente reportadas (26). Tomando en cuenta que en nuestro país se utiliza el triple screening como método de tamizaje más frecuente y que éste reporta una TD de 60%; seguido en orden de frecuencia por la prueba combinada, con una TD de 90%, podemos asumir una TD promedio en Venezuela de 75%. Asumiendo en forma hipotética que alguna de estas estrategias de tamizaje se aplique a toda la población, solo detectaríamos 557,35 de los afectados. Por otro lado, se estima que en promedio se realiza amniocentesis al 4% de la población embarazada (27), lo que extrapolado a nuestro análisis implicaría realizar 21.232,8 procedimientos invasivos. Dichos resultados arrojarían un total de 20.675,45 fetos euploides, con una estimación de pérdida de 206 fetos sanos. Así, en nuestro escenario, si la política de despistaje de mayor dispersión fuese el TPNI, aplicado al 1% de la población, se realizarían 530 pruebas y solo se perderían 5 fetos euploides.

Sin duda alguna que en estos momentos el TPNI en un método de despistaje de muy alto costo, por lo que el impacto económico frente a una economía en crisis, implicaría probablemente un panorama de entrada poco alentador. Sin embargo, la historia de todas y cada una de las diferentes pruebas aplicadas en medicina ha demostrado que con el pasar del tiempo y la replicación de la técnica por diferentes grupos de trabajo, los costos de operatividad, producción y masificación disminuyen en forma considerable; es decir, que en términos netamente económicos se transforman en una muy básica relación entre oferta y demanda. Por otra parte, ante una futura y más razonable relación costo/beneficio, el TPNI está llamado a constituir un método de despistaje ideal en el embarazo, dada su validación estadística, lo temprano de su realización, lo rápido del resultado y más aun sabiendo que en la actualidad conocemos la secuencia de la totalidad de los cromosomas. Es importante destacar que en nuestro país no existe legislación a favor del aborto, excepto en los casos en que sea realizado para salvar la vida de la gestante (Artículo 435 del Código Penal Venezolano).

Tomando en cuenta esta situación, es importante conocer la opinión de la embarazada, en su justo derecho, si a pesar de la legislación desea conocer el cariotipo de su hijo (28). Un estudio chileno, país que tiene similar legislación que el nuestro en relación al aborto, reportó que un 38% de la población con una prueba de despistaje positiva decidirían someterse a una prueba confirmatoria (29); permitiendo así a los padres la oportunidad de conocer las consideraciones del estatus fetal desde el punto de vista cromosómico, sus implicaciones, sus asociaciones y evolución a futuro. Todo ello contribuye sin duda en orientar la debida preparación del grupo familiar en cuanto al cuidado y desarrollo del futuro recién nacido (30).

Se concluye que el TPNI es una prueba con alta capacidad para la detección de trastornos cromosómicos que debe ser integrada al asesoramiento genético independientemente de su costo, ya que la misma, gracias a su alta precisión, disminuye la tasa de pérdidas fetales como consecuencia de los procedimientos invasivos diagnósticos indicados para la obtención del cariotipo fetal, en sus diferentes técnicas. El tiempo de procesamiento de resultados en lapso prenatal, así como su correlación con el estudio de cariotipo posnatal resultó concordante en 99, 81 % de los

casos estudiados en nuestra serie, acreditando los datos de confiabilidad de la misma en una muestra estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resta RG. Historical aspects of genetic counseling: why was maternal age 35 chosen as the cut-off for offering amniocentesis? *Med Secoli* 2002; 14(3): 793–811.
 2. Cuckle HS, Wald NJ: *Principles of Screening*. Oxford University Press, 1983.
 3. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum a-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
 4. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
 5. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-3.
 6. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-7.
 7. Cheng EY, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alphafetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol*. 1993;81:72-7.
 8. Palomaki, GE, Knight, GJ, McCarthy, J et al, Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: A 1995 survey. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:1046–51.
 9. VanLith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1992;12:801-6.
 10. Szabó, J, Gellen J, Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *The Lancet*, Volume 336, Issue 8723, 1133.
 11. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992 Apr 4;304(6831):867-9.
 12. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free betahuman chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31: 618–24.
 13. Vigil-De Gracia P, Savransky R, Pérez Wuff JA, Delgado Gutierrez J, Nunez de Morais E. Ruptura Prematura de Membranas. *FLASOG, GC*;2011:1.
 14. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, et al. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *Br J obstet Gynaecol*. 2001; 108: 1053-56.
 15. Handley D, Peters D. *Expert Rev Obstet Gynecol* (2010) 5(5):581-590. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Number 640. September 2015.
 16. Cell Free DNA for Fetal Aneuploidy. *Comitte Opinion ACOG*. Number 640, September 2015.
-

17. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012;119(5):890–901.
18. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert- Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012;14(3):296–305.
19. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, et al. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:322-5.
20. Norton ME, Brar H, Weiss J, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:137-8.
21. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997 Aug 16;350(9076):485-7.
22. E.J. Verweij , J.M.E. van den Oever, M.A. de Boer , E.M.J. Boon. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Detection of Fetal Trisomy 21 in Maternal Blood: A Systematic Review. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2012, 31:81-6 .
23. Chen Zhao, John Tynan, Mathias Ehrich, et al. Detection of Fetal Subchromosomal Abnormalities by Sequencing Circulating Cell-Free DNA from Maternal Plasma. *Clinical Chemistry* 2015.61:4.
24. Benachi at Al. Cell Free DNA Analysis in Maternal Plasma in cases of Fetal Anormalities Detected on Ultrasound Examination. *Am J Obstet Gynecol*. 2015, 0:1-8.
25. Tasa de natalidad. Venezuela. En: <http://www.indexmundi.com>
26. Wong AE1, Kuppermann M, Creasman JM, Sepulveda W, Vargas JE. Global epidemiological study of Down's Syndrome. *Rev chil pediatri*. 2011; 2: 82.
27. Daniilidis A, H Karydas, V Zournatzi, T Tantanasis, C Giannoulis, and J Tzafettas. A four - year retrospective study of amniocentesis: one center experience. *Hippokratia*. 2008 Apr-Jun; 12(2): 113–5.
28. Pan American Health Organization, World Health Organization. Exclusion, social protection and the right to health. En: <http://www.paho.org/spanish/dpm/shd/hp/exclus-derecho-salud-art-1aca.pdf>. Acuña, M. Published March 2005.
29. Wong AE, Kuppermann M, Creasman JM, Sepulveda W, Vargas JE. Patient and provider attitudes toward screening for Down syndrome in a Latin American country where abortion is illegal. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Dec;115(3):235-9.
30. Ventura W, Nazario-Redondo C, Sekizawa A. Noninvasive prenatal diagnosis from the perspective of a low-resource country, *Int J Gynecol Obstet* (2013), En: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.03.031>.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

Dr. Alberto Plaja

Unidad de arrays. Genética. Hospital Vall d'Hebron
Departamento de citogenética. General Lab/LABCO Diagnostics
Barcelona. España

INTRODUCCIÓN

El objetivo del diagnóstico prenatal es identificar si existen anomalías en el feto a fin de proporcionar información que permita proporcionar tratamientos médicos y/o tomar decisiones sobre la gestión del embarazo. El diagnóstico prenatal puede ser no invasivo (diagnóstico por la imagen y, muy recientemente, técnicas de detección de alteraciones genéticas en sangre materna) e invasivo (obtención de muestras de líquido amniótico, vellosidad corial o sangre fetal para realizar estudios genéticos o bioquímicos). Dentro de las técnicas de diagnóstico invasivo merece una mención especial la citogenética, dedicada a la detección de anomalías cromosómicas, que está muy probablemente finalizando un reinado indiscutible de casi 40 años. Sus sucesores son un grupo de técnicas agrupadas bajo el nombre genérico de citogenética molecular, especialmente los array- CGH.

LA PREHISTORIA

Las dos fuentes de material fetal susceptible de analizar más utilizadas son el líquido amniótico y las vellosidades coriales. La amniocentesis ha sido una la práctica obstétrica rutinaria desde por lo menos mediados de 1950, en un principio como tratamiento de las gestaciones con polihidramnios y el análisis bioquímico de la incompatibilidad Rh (1). A principios de los 50 se descubrió que las células femeninas muestran una zona de cromatina condensada (2) dando lugar al nacimiento del diagnóstico prenatal: en 1960 se realizó la interrupción de un feto masculino cuya madre era portadora de hemofilia. El sexo fetal diagnosticado se determinó por la ausencia de cromatina de Barr (3).

LA CITOGENÉTICA

En 1959, Jerome Lejeune descubrió que el síndrome de Down era causado por una trisomía del cromosoma 21 (4). Rápidamente se sucedieron trabajos relacionados con la presencia de aneuploidías de cromosomas sexuales en los síndromes de Turner (5) y Klinefelter (6), y aberraciones estructurales como la delección parcial del brazo corto de un cromosoma 5 (7). Hasta 1966 no se resolvieron definitivamente los problemas técnicos que impedían el cultivo de células procedentes del líquido amniótico (8). Ya en 1968 Mohr (9) introdujo el concepto de biopsia de corion para estudios genéticos, pero la elevada tasa de fallos de cultivos y complicaciones obstétricas hizo que este enfoque fuera totalmente abandonado hasta que en 1975, en Anshan, un grupo de investigadores chinos, desarrollaron una técnica para aspirar vellosidades coriónicas (10). Esta técnica, mejorada, ha sido muy utilizada para realizar diagnósticos prenatales precoces, especialmente a partir de 1983, en que se desarrolló el método semidirecto para

realizar estudios cromosómicos (11). Finalmente, en los años 70 las técnicas de bandeado cromosómico incrementaron en más de un tercio el número de anomalías diagnosticadas por métodos de citogenética clásica (12).

En España los magníficos estudios de Nuria Clusellas (13) y Mercè Alsius (14), así como las estadísticas de la Asociación Española de Genética Humana (15) nos permiten una visión que, aunque parcial, es probablemente un buen reflejo de la realidad. Solamente en Cataluña, se pasó de poco más de 1000 pruebas anuales en 1986 a unas 8000 en 1995 (13).

Esta tendencia continuó posteriormente, siendo un buen ejemplo la provincia catalana de Girona en la que el número de cariotipos prenatales aumentó desde 724 cariotipos en el año 1999 hasta los 1.786 cariotipos en el año 2009 (14.824 determinaciones en total) (14). En 2003 sólo los centros privados y públicos de Cataluña podrían haber procesado en torno a las 40000 muestras (dato estimado a partir de comunicaciones personales), en muchas ocasiones remitidas desde otras zonas de España. A nivel de todo el estado español, el número total de pruebas podría ser de unos 60000. A título de comparación, el número de nacimientos en 2003 fue de 439863 en toda España (16).

En estos momentos el proceso se ha invertido especialmente debido a la generalización del cribado bioquímico del 1er trimestre. Su implantación en algunos hospitales públicos ha reducido el número de pruebas invasivas en más de un 50%. Los ajustes económicos derivados de la complicada situación económica son un factor adicional que favorece esta tendencia. Hasta el momento, la citogenética convencional ha sido la técnica de elección para la detección prenatal de anomalías de copia del DNA (duplicaciones y deleciones de material genético). Con más de 40 años de experiencia, se trata de una técnica muy validada.

Como ejemplo, en la Tabla I se muestran los resultados obtenidos mediante citogenética convencional en 20.098 muestras prenatales (17784 líquidos amnióticos y 2314 biopsias coriales) recibidos en el departamento de genética del laboratorio General Lab/LABCO desde el año 2007 hasta la actualidad.

En 57/17784 muestras de líquido amniótico (0,32%) y 168/2314 de biopsia corial (7,26%) no fue posible realizar el estudio. Las causas de los fallos de crecimiento en líquido amniótico son variadas, pero en biopsia corial la causa mayoritaria es la ausencia de material fetal (40 biopsias), infecciones de cultivo frecuentemente candidas asociadas a la extracción de muestra por vía vaginal (21 biopsias) y menos de 3 mg de material fetal (30 biopsias). Excluyendo los tres motivos de anulación, muy dependientes de las condiciones de la muestra recibida, no se pudo obtener resultado citogenético en 77/2146 (3.3%)

de las muestras. En 120 fue posible un resultado parcial mediante QF-PCR. En total, se han detectado 504/17727 alteraciones (3.06%) en líquido amniótico y 361/2146 (16.82%) en biopsia corial, siendo el total conjunto de 905/19873 (4.5%).

TABLA 1
Anomalías detectadas prenatalmente por citogenética convencional en el departamento de genética del laboratorio General Lab/LABCO

	VC	LA	Total		VC	LA	Total
Total	2314	17784	20098	XXY	8	17	25
Varones	1071	8853	9924	XYY	1	7	8
Hembras	1075	8874	9949	XXYY	1	0	1
No	168	57	225	Marcadores	8	25	33
crecimientos	1	0	1	Translocación robertsoniana equilibrada	13	24	37
T 2	1	0	1	Triploidia	13	9	22
T 8	2	0	2	Tetraploidia	3	0	3
T 9	18	11	29	Deleción	3	11	14
T 13	4	0	4	Derivativos	1	3	4
T 15	2	0	2	Inserciones	0	2	2
T 16	53	49	102	Inversiones	4	43	47
T 18	1	0	1	Translocaciones	9	41	50
T 19	0	7	7	Isocromosomas	1	6	7
T 20	164	237	401	Otros	0	9	9
T 21	10	0	10	Adiciones	2	9	11
T 22	30	20	50	Duplicaciones	0	1	1
X	8	13	21	Total	361	544	905
XXX				% anomalias	16.82	3.07	4.55

LA CITOGENÉTICA MOLECULAR

En los últimos años han evolucionado con gran rapidez tecnologías fruto de la fusión de las técnicas citogenéticas y moleculares. La Hibridación Fluorescente “in situ” o FISH, la QF-PCR, la MLPA y, muy especialmente, los microarrays de dosis o MAD son capaces de detectar pérdidas o ganancias en el DNA con una resolución y automatización superiores a las de la citogenética convencional.

La técnica más veterana para la detección de anomalías de copia del DNA después del cariotipo convencional es la hibridación “in situ” fluorescente (FISH). Esta técnica se basa en la hibridación sobre núcleos y metafases presentes en una extensión cromosómica de una pequeña molécula o “sonda” de DNA visible gracias a la incorporación de moléculas fluorescentes. Introducida en el diagnóstico prenatal por Kuo y col. (17) la FISH no requiere un cultivo celular, ya que evalúa el número de cromosomas 21, 13, 18, X e Y (causa de las aneuploidias más frecuentes) en 24-48 horas mediante el recuento de señales fluorescentes en núcleos celulares. Sin embargo, ha sido prácticamente desplazada por la QF-PCR, técnica más barata y que requiere

menos muestra (18, 19).

El análisis de QF-PCR (reacción en cadena de la polimerasa, fluorescente y cuantitativa) se basa en la amplificación mediante PCR de zonas muy variables en los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, responsables del 95% de las anomalías cromosómicas detectadas prenatalmente. La reacción se realiza en unas condiciones muy restrictivas para lograr que la cantidad de producto amplificado obtenido sea proporcional a la cantidad de DNA en la muestra original. Mediante software adecuado se calcula el número de alelos y su cantidad relativa. Como no implica realizar un cultivo celular, el resultado se obtiene en 12-24 horas (20)

La tabla II detalla los resultados obtenidos en 41019 muestras (General Lab/LABCO, Barcelona y los Hospitales Santa Ana Hospital y Promea, Turin):

TABLA 2
Aneuploidías comunes detectadas prenatalmente por QF-PCR y citogenética convencional en General Lab/LABCO (Barcelona) y los Hospitales Santa Ana y Promea (Turin).
Se excluyen de esta estadística otras aneuploidías menos frecuentes y las anomalías estructurales

Cariotipo	QF-PCR	Citogenética
46,XX y 46,XY	41019	41178
47,XX +21 y 47,XY+21	751	753
47,XX +18 y 47,XY+18	298	299
47,XX+13 y 47,XY+13	127	127
69,XXX, 69,XXY y 69,XYY	103	103
Total (%)	99.8%	100%

la QF-PCR detectó el 99.8% de las aneuploidías comunes (cromosomas 13, 18, 21 y sexuales). Un 0,16% de las muestras del estudio fueron mosaicos (presencia de dos líneas celulares de contenido genético diferente) detectados por citogenética convencional. La QF-PCR fue capaz de detectar el 56% de estos mosaicos. La introducción de los array CGH (21) en la rutina diagnóstica de los pacientes con discapacidad intelectual ha supuesto una auténtica revolución: excluyendo el síndrome de Down, con un fenotipo fácilmente reconocible, se ha pasado de diagnosticar un 3% (citogenética convencional) a un 15-20% de los pacientes (MAD) (22-24). Debido a ello, las guías científicas recomiendan su uso sustituyendo a las técnicas del cariotipo, MLPA y FISH en el diagnóstico de pacientes discapacidad intelectual, malformaciones y rasgos autistas (25-27).

En la tabla III se detallan los hallazgos realizados en el hospital Vall d'Hebron en 514 pacientes referidos discapacidad intelectual, malformaciones y rasgos autistas.

El máximo rendimiento se obtiene en pacientes con anomalías del sistema nervioso central, retraso mental y epilepsia, especialmente si acumulan varias anomalías fenotípicas (tabla IV).

La literatura describe que en gestaciones con un estudio cromosómico normal los arrays CGH detectan un 1.0% adicional de anomalías en casos de edad materna avanzada, 0.6% en ansiedad materna, 1.6% en cribado bioquímico positivo y 4-10% en anomalía ecográfica (41). Sin embargo, las diferencias entre los diversos estudios son notables, probablemente debido a diferencias en la selección de los pacientes (Tabla V).

La diferenciación entre variantes de la normalidad y anomalías patogénicas puede ser compleja, lo que ha retrasado su generalización de rutina en el diagnóstico prenatal. Esta situación está cambiando rápidamente al disponer de más información y el uso de arrays dirigidos que evitan las zonas más conflictivas.

TABLA 3
Resultados del estudio de 514 pacientes del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
con array CGH mediante la técnica de aCGH en función del fenotipo
y comparación con otros estudios

Fenotipo	Pacientes	Diagnósticos	% diagnósticos VH	% diagnósticos en la literatura	Referencia
EPILEPSIA	7	1	14.29	10-30	(28-30)
ANOMALIAS SNC	48	9	18.75	19- 22	(31-32)
RM	282	45	15.96	16	(21); (33-7)
MALFORMACIÓN	88	8	9.09	10-12	(38) (22)
TEA	67	5	7.46	7	(39)
CARDIOPATIA CONGÉNITA	188	12	6.38	3.6-19	(40)

TABLA 4
Comparación de la técnica de array CGH y el cariotipo
convencional (datos a partir de la bibliografía)

Número de anomalías fenotípicas por paciente	Pacientes	Diagnósticos	% Diagnósticos
>2	20	3	20
2	126	15	14.5
1	368	29	9.01
TOTAL ABSOLUTO	514		

La tabla VI detalla los resultados patológicos obtenido tras el estudio de 245 arrays prenatales (70 biopsias coriales y 175 líquidos amnióticos) realizados en GLab/LABCO (Barcelona). De los 16 resultados patológicos, sólo 8 son potencialmente visibles por citogenética convencional. La última técnica diagnóstica en incorporarse ha sido el diagnóstico prenatal no invasivo a partir del DNA fetal presente en sangre materna.

Actualmente ya es rutina la identificación de aneuploidias fetales en sangre materna (47-53), siendo muy fiable en la trisomía 21 y menos fiable en otras aneuploidias. Publicaciones recientes demuestran que es posible la secuenciación del exoma fetal completo para revelar mutaciones puntuales de relevancia clínica (54-55). La secuenciación masiva en paralelo (MPS) se ha aplicado a 11 embarazos con fetos con reordenaciones cromosómicas submicroscópicas (56). Sin embargo, aún se pierden muchas variantes estructural por los métodos de secuenciación actuales (57).

TABLA 5
comparación de la técnica de array CGH y el cariotipo
convencional (datos a partir de la bibliografía)

Publicación	Muestra	Array vs cariotipo Ecografía patológica	Array vs cariotipo Sin alteración ecográfica	Significado incierto
(42) Array de BAC	2 mL LA 1.1% cultivo celular	6.3%	0.8%	0.03%
(43) Array de BACs	2 mL LA 4.5% cultivo celular	4.1%	--	0.12%
(44) Metaanálisis	----	7%	--	1.4-2.1% (sin indicación vs indicación patológica)
(45) Array de oligos	10mL LA 21.5% cultivo	6%	2.5%	3.4%
(46) Array de oligos	--	6.5%	--	4.8%

La evolución más probable es que en gestaciones de alto riesgo se sigan utilizando técnicas invasivas para poder realizar estudios de array CGH, cariotipo y secuenciación, reservándose las técnicas no invasivas en sangre materna para las gestaciones de bajo riesgo. Pese a su enorme potencial, diversas organizaciones son aún muy prudentes en sus recomendaciones, incluso en aquellos casos en que la indicación esta consensuada (58-60).

TABLA 6
comparación de la técnica de array CGH y el cariotipo
convencional (datos GLab/LABCO, Barcelona)

Muestra	Resultado cariotipo	Resultado array
LA	46,XY,add(4)(q35)	dup 4q31.21q35.2
LA	46,XY	del 22q11.21 síndrome
VC		(velocardiofacial/DiGeorge)
	46,XX,del	del 5p15.33p15.2
LA	(5)(p15.2)[6]/46,XX[26]	(síndrome maullido de gato)
VC	46,XY	del 15q11.2q13.1
LA		(síndromes Prader Willi/ Agelman)
	46,XY	del Xp22.31 (STS)
LA	46,XX,	del 5q33.1q35.1
	add(5)(q32) (25145787)	
LA	46,XX	del Xp21.1 (DMD)
LA	desconocido	del 15q11.1q11.2 (NIPA1/NIPA2)
LA	46,XX,der(20)	dup 20p12.3p12.1
LA	desconocido	dup 22q11.21
		(región velocardiofacial/DiGeorge)
LA	46,XX,	del 8p23.3
	add(8)(p23)	y dup 8p23.1p11.1 (inv dup 8p)
LA	desconocido	del Yq11.223q12
LA	46,X,+i(9)(p10)	del X (síndrome de Turner),
	[3]/45,X [25]/46,XX[4]	mosaico dup9 (isocromosoma 9p)
LA	desconocido	mosaico 47,XXY/ 46,XY
VC	46,XX,del(4)(p16)	del 4p16 (síndrome de Wolff)
	47, XYY	dup Y (47,XYY)

TABLA 7
Resultados diagnóstico prenatal no invasivo en sangre materna (GLab/LABCO, Barcelona)

Número de anomalías fenotípicas por paciente	Bajo riesgo (<0.01%)	Trisomía 21 (>99%)	Trisomía 18 (>99%)	No válido
Número de muestras (%)	1010 (95,28%)	16 (1,51%)	3 (0,28%)	31 (2,93%)
TOTAL RESULTADOS		1060/1072 (99%)		

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuchs F, Cederqvist L. 1970. Recent advances in antenatal diagnosis by amniotic fluid analysis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 13: 178-201.
 2. Moore KL, Graham M, Barr ML. 1953. The detection of chromosomal sex in hermaphrodites from a skin biopsy. *Surgical Gynecology and Obstetrics* 96: 641-648.
 3. Riis P, Fuchs F. 1960. Antenatal determination of foetal sex in prevention of hereditary diseases. *Lancet* 2: 180.
 4. Lejeune J, Gautier M, Turpin MR. 1959. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci* 248: 1721-1722.
 5. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. 1959. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 711-713.
 6. Jacobs PA, Strong JA. 1959. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183: 302-303.
 7. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. 1963. Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C R Acad Sci* 257: 3098-3102.
 8. Steele MW, Breg WR Jr. 1966. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 7434: 383-385.
 9. Mohr J. 1968. Foetal genetic diagnosis: Development of techniques for early sampling of foetal cells. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 73:7377.
 10. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan Iron and Steel Company. 1975. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. *Chinese Medical Journal* 1: 117-126.
 11. Simoni G, Brambati B, Danesino C, Rossella F, Terzoli GL, Ferrari M, Fraccaro M. 1983. Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum. Genet* 63: 349-357.
 12. Jacobs P, Browne C, Gregson N, Joyce Ch, White H. 1992. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 29: 103-108.
 13. Clusellas N. 2000. Diagnóstico citogenético prenatal en Cataluña durante 10 años:1986-1995. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona.
 14. Alsius Suñer M, Soler Casas A, Saez Zafra M, Bach Vallmajor C, M. Cabrero Olivan D, Borrell Molins A, Casas Tarrús M, Perez Bueno F, Núria Aleixandre Cerarols R. 2013. Diagnóstico prenatal en la provincia de Girona en el período 1999-2009. *Diagnóstico Prenatal*, 24: 90-98.
 15. Asociación Española de Genética Humana. [http:// aegh.org/web/](http://aegh.org/web/).
 16. Instituto Nacional de Estadística. 2004. Nota de prensa de 28 de junio de 2004. <http://www.ine.es/prensa/np331.pdf>
 17. Kuo WL, Tenjin H, Segraves R, Pinkel D, Golbus MS and Gray J. 1991. Detection of aneuploidy involving chromosomes 13, 18, or 21, by fluorescence in situ hybridization (FISH) to interphase and metaphase amniocytes *American Journal of Human Genetics* 49: 112-119.
 18. Lubin MB, Elashoff JD, Wang SJ, Rotter JI and Toyoda H. 1991. Precise gene dosage determination by polymerase chain reaction: theory, methodology, and statistical approach. *Molecular and Cellular Probes* 5: 307-317.
 19. Mansfield ES. 1993. Diagnosis of Down syndrome and other aneuploidies using quantitative
-

polymerase chain reaction and small tandem repeat polymorphisms *Human Molecular Genetics* 2: 43–50.

20. Cirigliano V, Voglino G, Ordoñez E, Marongiu A, Paz Cañadas M, Ejarque M, Rueda L, Lloveras E, Fuster C, Adinolfi M. 2009. Rapid prenatal diagnosis of common chromosome aneuploidies by QF-PCR, results of 9 years of clinical experience. *Prenat Diagn* 29:40–49.

21. Friedman JM, Baross A, Delaney AD, Ally A, Arbour L, Asano J, Bailey DK, Barber S, Birch P, Brown-John M, Cao M, Chan S, Charest DL, Farnoud N, Fernandes N, Flibotte S, GoA, Gibson WT, Holt RA, Jones SJ, Kennedy GC, Krzywinski M, Langlois S, Li HI, McGillivray BC, Nayar T, Pugh TJ, Rajcan-Separovic E, Schein JE, Schnerch A, Siddiqui A, Van Allen MI, Wilson G, Yong SL, Zahir F, Eydoux P, Marra MA. 2006. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 79: 500–513.

22. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett W A, Feuk L, Friedman J M, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky E B, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter D H. 2010. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 86: 749–64.

23. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC. 2007. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145C: 335–345.

24. van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. 2005. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 13:6–25.

25. Park S-J, Jung E H, Ryu R-S, Kang H W, Ko J-M, Kim H J, Cheon Ch K, Hwang S-H, Kang H-Y. 2011. Clinical implementation of whole-genome array CGH as a first-tier test in 5080 pre and postnatal cases. *Molecular Cytogenetics* 4:12.

26. Instituto Roche. Consenso para la Implementación de los Arrays [CGH y SNP-arrays] en la Genética Clínica. 2012. http://www.institutoroche.es/web/pdf/2012/consenso_arrays.pdf

27. Manning M, Hudgins L. 2010. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010, 12:742–745.

28. Kim HS, Yim SV, Jung KH, Zheng LT, Kim YH, Lee KH, Chung SY, Rha HK. 2007. Altered DNA copy number in patients with different seizure disorder type: by array-CGH, *Brain and Devel* 29: 639–643.

29. McMahon JM, Scheffer IE, Nicholl JK, Waters W, Eyre H, Hinton L, Nelson P, Yu S, Dibbens LM, Berkovic SF, Mulley JC. 2010. Detection of microchromosomal aberrations in refractory epilepsy: a pilot study, *Epileptic Disord*. 12: 192–198.

30. Galizia EC, Srikantha M, Palmer R, Waters JJ, Lench N, Ogilvie CM, Kasperavičiūtė D, Nashef L, Sisodiya SM. 2012. Array comparative genomic hybridization: results from an adult population with drug-resistant epilepsy and co-morbidities. *Eur J Med Genet* 55:342–348.

31. Kariminejad R, Lind-Thomsen A, Tümer Z, Erdogan F, Ropers HH, Tommerup N, Ullmann, R, Møller RS. 2011. High frequency of rare copy number variants affecting functionally related

- genes in patients with structural brain malformations. *Hum Mutat* 32: 1427-1435.
32. Serra-Juhé C, Rodríguez-Santiago B, Cuscó I, Vendrell T, Camats N, Torán N, Pérez-Jurado LA. 2012. Contribution of rare copy number variants to isolated human malformations. *PLoS One* 7:e45530.
33. Aradhya S, Manning MA, Splendore A, Cherry AM. 2007. Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet Part A* 143A: 1431–1441.
34. Fan YS, Jayakar P, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, Carver V, Benke P, Mundy P, Elsas LJ. 2007. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat* 28: 1124–1132.
35. Shen Y, Irons M, Miller DT, Cheung SW, Lip V, Sheng X, Tomaszewicz K, Shao H, Fang H, Tang HS, Irons M, Walsh CA, Platt O, Gusella JF, Wu BL. 2007. Development of a focused oligonucleotide-array comparative genomic hybridization chip for clinical diagnosis of genomic imbalance. *Clin Chem* 53: 2051–2059.
36. Wagenstaller J, Spranger S, Lorenz-Depiereux B, Kazmierczak B, Nathrath M, Wahl D, Heye B, Glaser D, Liebscher V, Meitinger T, Strom TM. 2007. Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation. *Am J Hum Genet* 81: 768–779.
37. Siggberg L, Ala-Mello S, Jaakkola E, Kuusinen E, Schuit R, Kohlhase J, Böhm D, Ignatius J, Knuutila S. 2010. Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation - A study of 150 Finnish patients *Am J Med Genet* 152A: 1398-1410.
38. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JPT, Burton H. 2009. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med* 11: 139–146.
39. Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, Miller KJ, Frazier JA, Silverstein I, Picker J, Weissman L, Raffalli P, Jeste S, Demmer LA, Peters HK, Brewster SJ, Kowalczyk SJ, Rosen-Sheidley B, McGowan C, Duda AW 3rd, Lincoln SA, Lowe KR, Schonwald A, Robbins M, Hisama F, Wolff R, Becker R, Nasir R, Urion DK, Milunsky JM, Rappaport L, Gusella JF, Walsh CA, Wu BL, Miller DT. 2010. Autism Consortium Clinical Genetics/DNA Diagnostics Collaboration. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders *Pediatrics* 125: e727-735.
40. Shaffer L G and Rosenfeld J A. Microarray-based prenatal diagnosis for the identification of fetal chromosome abnormalities. 2013. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 13(6), 601–611
41. Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, Sessa M, Bono S, Spizzichino L, Gordon A, Nuccitelli A, Rizzo G, Baldi M. 2013. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet.* 2013. 21: 725-730.
42. Hillman SC, McMullan DJ, Williams D, Maher ER, Kilby MD. 2012. Microarray comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012. 40:385-391.
43. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, Kilby, MD.

2011. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:6- 14.
44. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet AL, Ledbetter DH, Shaffer, LG, Jackson L. 2012. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367:2175-2184.
45. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnan, JB, Torchia BS, Ballif BC, Rosenfeld JA. 2012. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenat Diagn* 32: 976-985.
46. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP; MELISSA Study Group. 2012. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet. Gynecol.* 119: 890–901.
47. Breckpot J, Thienpont B, Arens Y, Tranchevent LC, Vermeesch JR, Moreau Y, Gewillig, M, Devriendt K. 2011. Challenges of interpreting copy number variation in syndromic and non-syndromic congenital heart defects. *Cytogenet Genome Res* 135: 251-259
48. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, Lun FM, Go AT, Lau ET, To WW, Leung WC, Tang RY, Au-Yeung SK, Lam H, Kung YY, Zhang X, van Vugt JM, Minekawa R, Tang MH, Wang J, Oudejans CB, Lau TK, Nicolaides KH, Lo YM. 2011. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 342, c7401.
49. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R, Lu V, McCullough R, McCarthy E, Nygren AO, Dean J, Tang L, Hutchison D, Lu T, Wang H, Angkachatchai V, Oeth P, Cantor CR, Bombard A, van den Boom D. 2011. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204: 205.e1–205.11.
50. Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C, Zahn J, Lee K, Shen N, Doshi J, Sun M, Garrison J, Sandler J, Hollemon D, Pattee P, Tomita-Mitchell A, Mitchell M, Stuelpnagel J, Song K, Oliphant A. 2012. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenat. Diagn.* 32: 3–9.
51. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Deciu C, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. 2011. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet. Med.* 13: 913–920.
52. Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert- Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. 2012. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet. Med.* 14: 296–305.
53. Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY, Jiang P, Zheng YW, Lun FM, Chan LY, Jin Y, Go AT, Lau ET, To WW, Leung WC, Tang RY, Au-Yeung SK, Lam H, Kung YY, Zhang X, van Vugt JM, Minekawa R, Tang MH, Wang J, Oudejans CB, Lau TK, Nicolaides KH,

-
- Lo YM. 2011. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS ONE* 6: e21791.
54. Fan HC, Gu W, Wang J, Blumenfeld YJ, El- Sayed YY, Quake SR. 2012. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. *Nature* 487: 320– 324.
55. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, Gammill HS, Rubens CE, Santillan DA, Murray JC, Tabor HK, Bamshad MJ, Eichler EE, Shendure J. 2012. Noninvasive whole-genome sequencing of a human fetus. *Sci. Transl. Med.* 4: 137.
56. Srinivasan A, Bianchi DW, Huang H, Sehnert AJ, Rava RP. 2013. Noninvasive detection of fetal subchromosome abnormalities via deep sequencing of maternal plasma. *Am. J. Hum. Genet.* 92: 167–176.
57. Pang AW, MacDonald JR, Pinto D, Wei J, Rafiq MA, Conrad DF, Park H, Hurles ME, Lee C, Venter JC, Kirkness EF, Levy S, Feuk L, Scherer SW. 2010. Towards a comprehensive structural variation map of an individual human genome. *Genome Biol.* 11: R52.
58. Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. 2013. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the national society of genetic counselors. *J. Genet. Couns.* 22(3), 291–295.
59. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG, Thompson BH, Watson MS. 2013. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet. Med.* 15: 395– 398.
60. Benn P, Borell A, Chiu R, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, Gross S, Johnson J, Maymon R, Norton M, Odibo A, Schielen P, Spencer K, Huang T, Wright D, Yaron Y. 2013. Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat. Diagn.* 33:622-629.
-

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Dra. Ana Bianchi

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia y Perinatología.
Jefe de Servicio de Ecografía. Hospital Pereyra Rusell.
Montevideo. Uruguay

INTRODUCCIÓN

Las Cardiopatías Congénitas (CC) son un conjunto heterogéneo de defectos anatómicos, estructurales y de la función cardiaca del feto, que tradicionalmente se han asociado a otras anomalías fetales, a agentes teratogénicos, a defectos génicos o cromosómicos fetales o a condiciones maternas anormales. La incidencia de esta patología, es variable, según los registros consultados y según las definiciones involucradas para realizar su búsqueda. (1). Las CC en su conjunto representan un importante desafío para la Medicina Prenatal, porque su incidencia no es despreciable como defecto congénito, superando en este punto a otras alteraciones similares. Su diagnóstico suele realizarse aproximadamente en la mitad de los casos y el tratamiento requiere cirugía en el 75% de los individuos afectados. (2)

Existe una asociación clara entre CC y otras patologías intrauterinas, una relación que es aproximadamente 17 a 20% en defectos congénitos de cualquier tipo, comparado con su incidencia en la población general (1 a 2%). De tal forma, que es habitual aceptar que una CC puede verse en asociación con otros defectos estructurales, formando parte de un síndrome o asociación conocida. De la misma manera y desde hace más de 50 años, existen comunicaciones que relacionan el nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional y la presencia de cardiopatía congénita en estos casos, un hecho que es habitual en la práctica clínica pero cuyo significado aun es motivo de controversia. (2,3)

Por otro lado, una observación significativa resulta de comprobar que la mayoría de las CC ocurren en pacientes sin factores de riesgo y en fetos que no presentan al examen ecográfico prenatal ninguna anomalía extracardiaca que pudiera orientar al diagnóstico. Por el contrario, el hallazgo de una CC obliga con frecuencia a la búsqueda sistemática de otras anomalías que lleven a un diagnóstico de cromosomopatías o síndromes génicos, asociación que ocurre en 5 a 10% en relación a cromosomopatías, 3 a 5% en relación a síndromes génicos. (3)

A su vez, reiteradamente se ha asociado que algunos agentes teratógenos durante la etapa prenatal pueden causar CC. Esta asociación se ha comunicado en un 1 a 2% de las cardiopatías y de esto se concluye que aproximadamente un 80% de las CC ocurren en pacientes donde la causa nosológica es la interacción multifactorial de genes y ambiente. Los hechos resumidos hasta aquí muestran las potenciales dificultades diagnósticas de las CC en la etapa prenatal, debido a: a) La mayoría ocurre en pacientes sin los antecedentes involucrados como más frecuentes en asociación con CC; b) Cuando se asocian a otras anomalías génicas o cromosómicas, esta

relación es baja en relación al total de CC, y muchas veces es la cardiopatía la que conduce a los otros hallazgos.

En un intento por conocer la realidad de este tema en el Uruguay, a instancias de la creación de una Unidad de Cardiología Fetal en el Centro Hospitalario Pereyra Rosell, se realizó la revisión retrospectiva de los últimos tres años (2011 al 2013) en relación al total de niños con CC nacidos, en el Uruguay, revisando los factores de riesgo implicados en estos grupos, el tipo de cardiopatía, la presencia de síndromes malformativos asociados y la asociación de las CC con peso al nacer y Pequeños para la edad gestacional. (PEG). (4)

A partir de esta revisión la hipótesis de trabajo sería encontrar una forma de mejorar el diagnóstico prenatal de las CC a punto de partida del diseño de acciones de tamizaje conociendo mejor como es el comportamiento epidemiológico de estas anomalías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo sobre todos los niños nacidos (RN) en Uruguay en el período del enero de 2011 a diciembre del 2013, que fueran portadores de cardiopatías congénitas operados o no, obteniendo los datos de los Servicios de Cardiología Infantil Quirúrgica así como de los Centro de Terapia Intensiva (CTI) perinatales. Se examinaron las historias clínicas, resúmenes de alta y descripciones operatorias en el caso de aquellos RN que presentaban CC y fueron que fueron operados. De las historias clínicas al alta o durante su estadía en los CTI perinatales se obtuvieron los datos correspondientes a: edad materna, sexo fetal, antecedentes obstétricos, peso al nacer, edad gestacional al nacer, vía de terminación del embarazo, enfermedades maternas intercurrentes, malformaciones fetales asociadas, y los datos patronímicos de la madre que permitieran reconstruir la historia obstétrica de ese embarazo. Se analizó el tipo de CC hallada y se identificó aquellos casos en los que la paciente tenía diagnóstico prenatal de cardiopatía. También se consignó el tipo de tratamiento quirúrgico realizado y se efectuó seguimiento a 4 meses del alta de todos los niños, aunque estos datos no son analizados en el presente trabajo. Una vez obtenido el diagnóstico postnatal del tipo de CC (5), se intentó clasificar los hallazgos patológicos de acuerdo a 6 grupos correspondientes a: Defectos atrioseptales; Defectos valvulares; Hipoplasias ventriculares; Defectos conotruncales; Coartación de aorta; Retorno venoso pulmonar anómalo; Atresia pulmonar; Enfermedad de Ebstein.

En el caso de las CC con diagnóstico prenatal cabe consignar que se trata en todos los casos de pacientes que antes del nacimiento fueron evaluadas ecográficamente por obstetras entrenados en la realización de ecocardiografías fetales o cardiólogos pediátricos que realizan la técnica ecográfica en diferentes centros del país.

No se evalúa en esta instancia la concordancia entre el diagnóstico ecográfico prenatal y los hallazgos postnatales ecográficos o quirúrgicos.

RESULTADOS

El seguimiento completo fue realizado sobre un total de 588 CC diagnosticadas durante el período referido con un total de 150 mil nacidos vivos. La incidencia global de cardiopatías fue de 3.92 por mil nacidos vivos. De estas CC las mayores fueron 28%, los defectos atrioseptales corresponden a 29.5%, las hipoplasias ventriculares corresponden a 8% los defectos valvulares aislados 7.3% y las coartaciones de aorta 6.9%. Un total de 20% correspondió a CC complejas

que asociaban más de un defecto.

En cuanto a la paridad, un total de 25% de las madres con fetos afectados de cardiopatía eran primigestas y un total de 13.9% tenían historia obstétrica de tres o mas partos. El sexo fetal no presento diferencias significativas en relación a la presencia de CC. A menudo la edad materna avanzada se ha asociado con la posibilidad de desarrollar CC, sin embargo en nuestra población la gran mayoría de las CC ocurrieron en pacientes de entre 20 y 35 años (96.7%).

Características materno-fetales de cardiopatías congénitas (CC)

Variabes	CC (n=193)	Sin CC (n ≈ 67.63)
Edad media materna	30.4 ± 6.7	30.1 ± 6.3
Gravidez media	2.6 ± 1.7	2.7 ± 1.6
Número promedio de partos	1.0 ± 1.2	1.0 ± 1.2
Edad gestacional al examen	19.8 ± 2.0	19.2 ± 1.7
Índice de masa corporal antes del embarazo	22.6 ± 6.7	23.6 ± 8.8
Edad materna avanzada (≥35)	28.2	28.7
Raza afroamericana	17.2	23.0
Historia de cesárea	18.2	16.4
Tabaquismo	13.6	11.2
Alcoholismo	17.2	18.6
Hipertensión crónica	2.2	2.4
Diabetes mellitus	2.5	1.9
Diabetes mellitus gestacional	2.2	5.1
Historia de muerte fetal	2.5	2.3
Fibromas	3.4	3.0
Arteria umbilical única	10.7	0.7
Bebé anterior <5 libras (2.28 Kg.)	6.1	6.6

Los datos son la media ± desviación estándar o porcentaje.

En cuanto al diagnostico prenatal, entendiéndose por tal aquellas pacientes que fueron identificadas como portadoras de una CC, (aunque en nuestro trabajo no se realizo la discriminación para confirmar los hallazgos prenatales en el momento de la cirugía, o en los estudios ecocardiográficos postnatales), el total de CC diagnosticadas prenatalmente fue de 35% (200 casos en todo el país), diagnosticándose en el Servicio de Ecocardiografia del CHPR un total del 40% de estas, es decir un total de 80 CC en los tres años.

Las cromosomopatías, que tradicionalmente se consideran como un factor de riesgo para CC se asociaron en 3.7% a cromosomopatías y en el periodo en todos los casos se trató de Síndrome de Down. La Diabetes materna, la lues y el hipotiroidismo fueron las enfermedades maternas intercurrentes mas frecuentes, asociándose en 2% de los casos respectivamente en cada grupo. (6, 7,

8). Los síndromes genéticos en los que se desarrollo una CC se describen en el cuadro siguiente:

Relación de las cardiopatías congénitas con el síndrome genético

Síndrome genético	Transmisión	Prevalencia	CC (%)
Delección 2222	Autosómico	1:4000 Dominante	80-85
Charge	Esporádica	Desconocida	85
Down trisomía 21		1:700	50
holt-Oram TBX5	Autosómico		85-95
Noonan	Autosómico	1:13000 Dominante	80
Turner XO esporádico		1:2500	35
Vacterl	Esporádico	1:5500	80

Por último, interesa analizar los resultados en relación a la asociación entre CC y Peso al nacer. La incidencia de BPN y CC fue de 11% algo superior a la encontrada en la población general. El 2.6% de los fetos portadores de una cardiopatía congénita fueron macrosómicos y 10.4% de los fetos afectados de una CC fueron PEG. La prematurez se asoció con CC en 5.10%, una cifra algo menor a la prematurez vinculada a la población general. (9, 10, 11)

Un grupo importante de fetos afectados con cardiopatía nacen próximos al término, y presentan un peso adecuado en relación a la edad gestacional, la gran mayoría de los pretérminos nace entre las 34 y 36 semanas y comparte algunas de las complicaciones propias de los pretérminos tardíos. (12, 13)

DISCUSIÓN

Los datos aportados por nuestra revisión de las 588 CC diagnosticadas y tratadas durante el período 2011-2013 revelan algunos datos significativos en relación a la patología y a un posible manejo de la misma orientado a lograr un mejor tratamiento del tema. La gran mayoría de las CC ocurren en pacientes sin los clásicos factores de riesgo invocados. Un grupo importante, la cuarta parte de las cardiopatías, ocurre en pacientes primigestas. La asociación con diabetes materna, infecciones connatales y cromosopatías si bien existe, representa un porcentaje mínimo de las CC al nacer. La gran mayoría de las CC nacen a término, y presentan al nacer un peso adecuado. Un grupo de fetos con CC nacen de pretérmino en una edad gestacional de entre 34 y 36 semanas y por esta causa comparten las complicaciones propias de los pretérminos tardíos. Si un feto presenta en nuestro medio una CC presenta un riesgo de nacer con un peso menor al esperado PEG, que en algunas series es un riesgo tres veces mayor pero que en nuestro caso es una vez y media mayor, cuando se excluyen otras causas de PEG. (14, 15, 16). La CC aislada que mas se asocio con PEG fue la coartación de aorta diagnosticada prenatalmente, sobre un total de 16 casos 10 resultaron en PEG en ausencia de otras patologías que pudieran explicarlo. La segunda patología que se asocia con PEG es la hipoplasia ventricular izquierda aunque en este caso los PEG asociados a esta patología se dieron en CC complejas que asociaban otros hallazgos además de la hipoplasia ventricular. (17, 18, 19)

No surge de nuestro análisis que el embarazo gemelar o la Diabetes gestacional se asocien fuer-

temente con el desarrollo de CC. Por lo tanto en el ánimo de diagnosticar la mayor proporción de CC en forma prenatal, y como una estrategia global a llevar adelante, es imprescindible realizar los estudios sonográficos con un criterio de tamizaje, más allá de la consideración de los factores de riesgo tradicionalmente invocados, esto puede requerir el adiestramiento de nuevos técnicos en la interpretación de los cortes ecográficos tradicionales, el asesoramiento a distancia de estos técnicos y políticas globales que permitan en forma sistemática la exploración del corazón fetal en cada ecografía realizada durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boneva RS, Botto LD, Moore CA, Yang Q, Correa A, Ericsson JD. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979–1997. *Circulation*. 2001;103:2376–2381
 2. Cleves MA, Ghaffar S, Zhao W, Mosley BS, Hobbs CA. First-year survival of infants born with congenital heart defects in Arkansas (1993–1998): a survival analysis using registry data. *Birth Defects Res. Part A Clin Mol Teratol*. 2003;67:662–668
 3. Perez A., Simpson L. Prenatal Sonographic Diagnosis of Congenital heart Disease and Intrauterine Growth restriction: A case control Study. *Journal of Clinical Ultrasound* 2007; 35:376–381.
 4. Simpson LL. Structural cardiac anomalies. *Clinics Perinatol* 2000; 27:839.
 5. Lin A, Botto L, Ghaffar S, Cosper C, Correa A. The Nacional Birth Defects Prevention Study. Classification of cardiovascular malformations in the Nacional Birth Defects Prevention Study. *Am J Hum Genet*. 2003;73:165
 6. Matthew B. Wallenstein, LM. Harper, A., Kimberly OA. Ryan RE. Longman, G, Cahill.M. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(6): 662–665
 7. Malik S., Cleves M., Zhao M, Correa A., Hobbs Ch. Association Between Congenital Heart Defects and Small for Gestational Age. *Pediatrics* 2007;119:e976.
 8. Yoon PW, Rasmussen SA, Lynberg MC, et al. The Nacional Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep*. 2001; 116(suppl 1):32–40
 9. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. *The Baltimore-Washington Infant Study*. *Am J Epidemiol*. 1991;133:1273–1281
 10. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Birthweight distribution in southern Chinese infants with symptomatic congenital Herat disease. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:191–196
 11. Rosenthal GL, Wilson PD, Permutt T, Boughman JA, Ferencz C. Birth weight and cardiovascular malformations: a population-based study. *The Baltimore-Washington Infant Study*. *Am J Epidemiol* 1991;133: 1273–1281.
 12. Ferencz C, Loffredo CA, Correa A, Wilson PD. *Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989*. Armonk, NY: Futura Publishing Co, Inc; 1997
 13. . Carrera JM, Figueras F, Meier E. Ultrasound and doppler Management of Intrauterine Growth Restriction. *Donald School J. Obstet. Gynecol*. 2010;4:259–274.
 14. Levy RJ, Rosenthal A, Fyler DC, Nadas AS. Birthweight of infants with congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1978;132:249–254.
-

-
- 15 Green-Top Guidelines. The Investigation and Management of the Small for Gestational Age Fetus. RCOG Press: London, 2002.
 16. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82:83–90.
 17. Godfrey M, Schimmel M, Hammerman C. The Incidence of Congenital Heart defects in Very low Birth Weight and Extremely Low birth Weight Infants. *IMAJ* 2010; 12:36-38.
 18. Clapp JF, III. The clinical significance of asymmetric intrauterine growth retardation. *Pediatr Ann*. 1996;25:223–227
 19. . Martikainen MA. Effects of intrauterine growth retardation and its subtypes on the development of the preterm infant. *Early Hum Dev*. 1992;28:7–17
-

TAMIZAJE COMBINADO EN PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

Dr. Joaquín Bustillos Villavicencio
Dr. Eugenio Calderón

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Subespecialidad en Medicina Materno Fetal.
Unidad Medicina Materno Fetal. Hospital San Juan de Dios.
San José, Costa Rica

INTRODUCCIÓN

Se reportan los resultados del tamizaje combinado en el primer trimestre en embarazos con antecedentes que sugieren riesgo de aneuploidía fetal, enfocados en las trisomías 21, 13 y 18, síndrome de Down, Patau y Edwards respectivamente.

Se establece el protocolo de ecografía de alteraciones cromosómicas y estructurales en el primer trimestre del embarazo, para el Servicio de Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, durante el periodo comprendido de febrero 2016 a marzo 2017. El objetivo del tamizaje pretende reducir la cantidad de procedimientos invasivos durante el embarazo, además de reducir los costos que esta medida genera.(1) Debido a que el tamizaje basado en la edad materna representa un método de poca sensibilidad y especificidad se utiliza el método combinado que incluye las variables de edad materna, métodos bioquímicos y ecográficos que juntos proporcionan una precisión muy superior, alcanzando una tasa de detección para trisomía 21 de un 90% y un 5% de falsos positivos.(1,2)

Los criterios para indicar el estudio son:

- Menores de 15 años y mayores de 35 años de edad.
- Antecedente de aneuploidía así como malformación o síndrome genético.
- Diabéticas pregestacionales.
- Epilépticas
- Antecedente de 3 o más abortos
- Pacientes con embarazo producto de fertilización in vitro
- Pacientes con exposición a radiación en el primer trimestre.

El protocolo contempla dos tipos de exploraciones: el ultrasonido entre las semanas 11-13+6 de gestación y análisis bioquímicos en sangre materna de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y la proteína específica-A asociada al embarazo (PAPP-A). Ambos resultados se expresan en múltiplos de la mediana (MoM) para edad gestacional. En trisomía 21 los resultados de β -hCG se encuentran elevados y PAPP-A reducidos, mientras que en el caso de trisomía 13 y 18 ambos se encuentran reducidos.

Los marcadores ecográficos de aneuploidía más importantes son la translucencia nucal (TN) y el hueso nasal. Un aumento de la translucencia nucal se produce por acumulación de líquido detrás del cuello fetal, lo cual se observa en la evaluación ultrasonográfica del primer trimestre

y se asocia en 75% de los casos con trisomía 21. La ausencia de hueso nasal no necesariamente aumenta la tasa de detección de síndrome de Down, sin embargo puede ser usado discriminar los falsos positivos.

Otros marcadores de la valoración ecográfica del primer trimestre son el ductus venoso y la regurgitación tricúspidea, ambos con mayor incidencia en fetos con trisomía 21 comparados con fetos euploides. Con su identificación se aumenta la detección de aneuploidía y se reducen las tasas de falsos positivos, sin embargo estos indicadores no son tomados en cuenta en el tamizaje combinado, ya que su presencia aislada no es diagnóstico de aneuploidía o patología perinatal y su estudio, debe ser realizado por personal altamente entrenado, por lo que se reserva para población con riesgo intermedio-alto. (1,2,9)

Dentro del protocolo también se contempla la posibilidad de realizar la evaluación bioquímica durante el segundo trimestre a casos que no hayan sido tamizados durante el primer trimestre. En este caso se recomienda por parte del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, (ACOG) la evaluación cuádruple de marcadores séricos maternos: alfa feto proteína, β HCG, estriol e inhibina A, así como la evaluación ecográfica entre la semanas 18 y 20 de gestación. Los marcadores de ultrasonido en el segundo trimestre incluyen: quiste del plexo coroideo, foco ecogénico intracardiaco, aumento de pliegue nuchal, vejiga ecogénica, arteria umbilical única, ventrículomegalia, ausencia o hipoplasia del hueso nasal, arteria subclavia derecha aberrante, hidronefrosis, acortamiento del fémur y/o del húmero. Estos marcadores se presentan con una incidencia aumentada en fetos con aneuploidía comparada a fetos euploides. (1,2,9,12)

El programa informático utilizado para el tamizaje combinado realiza un cálculo básico donde integra las tres variables fundamentales y la edad gestacional: edad, translucencia nuchal y resultado del análisis bioquímico y lo expresa en términos de fracción. Se utiliza como punto de corte para screening positivo el riesgo de aneuploidía a los 35 años 1/270.(1)

En caso de screening positivo se recomienda el estudio de cariotipo fetal, el método de elección es biopsia de vellosidades coriónicas preferiblemente entre las semanas 11-13+6. Después de la semana 15 de gestación el método de elección para el estudio es la amniocentesis. La biopsia de vellosidades coriónicas se debe realizar después de las 10 semanas de gestación ya sea por vía transabdominal o transcervical dependiendo de la experiencia y preferencia del operador o localización de la placenta. Las complicaciones relacionadas a este procedimiento incluyen el riesgo de pérdida del embarazo que se halla en el 2% y el sangrado vaginal que se ha reportado en un 10%.(1,11,13)

Factores asociados con riesgo aumentado de pérdida fetal posterior a biopsia de corion fueron raza materna afroamericana, al menos dos aspiraciones/inserciones de aguja para estudio invasivo, sangrado abundante durante el procedimiento, edad materna menor a 25 años y edad gestacional menor a 10 semanas.

Niveles bajos de PAPP-A están relacionados con problemas placentarios-preeclampsia por lo

que se sugiere que también estén involucrados en un mayor riesgo de pérdida. (13) La amniocentesis debe ser realizada posterior a las 15+0 semanas de gestación por vía transabdominal guiada por ultrasonido. Las complicaciones reportadas posteriores al procedimiento incluyen el riesgo de pérdida fetal que varía de 0.1 a 1%, aumento de riesgo de salida de líquido amniótico hasta las 24 semanas de gestación. Se reporta bajo riesgo de corioamnioitis e infección uterina posterior a amniocentesis, inferior a 0.7%.

Por si solos la presencia de translucencia nucal aumentada y anomalías estructurales fetales están asociados a un mayor riesgo de pérdida fetal, que se aumenta posterior a procedimientos invasivos como la biopsia de vellosidades coriónicas y amniocentesis.

Otro estudio es la muestra de sangre fetal, la cual se realiza por vía transabdominal después de las 18+0 semanas, para investigar principalmente mosaicismos cromosómicos. Los criterios de elegibilidad para el procedimiento invasivo con fines diagnóstico son: a. Alto riesgo para alteraciones cromosómicas fetales. b. Alto riesgo de enfermedades genéticas o metabólicas. c. Alto riesgo de infecciones perinatales. Previo a cualquier procedimiento invasivo se debe brindar a la familia consejería detallada y concientizar sobre los riesgos asociados. (11,13)

Se plantea realizar el tamizaje combinado para identificar los individuos asintomáticos que se encuentren en riesgo aumentado de presentar un embarazo con alteraciones cromosómicas fetales, para disminuir la cantidad de procedimientos invasivos, (biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis) que implican riesgo de pérdida del embarazo.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, con un total de 37 pacientes en el periodo de febrero 2016 a marzo 2017 a las cuales se les realizó el tamizaje combinado durante el primer trimestre de embarazo. Los datos fueron tomados del archivo de resultados de escrutinio para síndrome de Down.

Se analizaron variables maternas y fetales. Dentro de las variables maternas: la edad, raza y análisis séricos de la fracción beta de la gonadotropina coriónica, proteína específica-A asociada al embarazo. En algunos casos fueron evaluados también, alfa feto proteína y estriol. Las variables fetales incluyen los datos ultrasonográficos: la edad gestacional, longitud cráneo caudal, medición de translucencia nucal y presencia o ausencia del hueso nasal. (1-6)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, Febrero 2016 a Marzo 2017 se realizó a 37 mujeres tamizaje combinado en el primer trimestre, de las cuales tres presentaron riesgo para trisomía 21 y dos se identificaron de alto riesgo.

El grupo de edad materna oscila entre los 26,6 y los 44,8 años con un promedio de edad de 36,18 años. Las pacientes incluidas en el cribado eran 23 de raza caucásica y 14 raza desconocida. (Tabla 1)

TABLA 1

Sujeto	1	2	3	4
Edad madre	27,5	39,2	38,4	39
Riesgo combinado T21	>1,50	1:62	1:118	1:318
Riesgo del test doble			>1:50	>1:50
Riesgo por edad	1:837	1:101	1:123	1:99

TABLA I: Sujetos de riesgo en análisis de tamizaje combinado. Fuente: Perinatología HSJD.

El tamizaje se realizó en pacientes con embarazos con edad gestacional como mínimo 10+4 semanas y máximo 14+2 y un promedio de edad gestacional de 12+4.

Dentro de los análisis bioquímicos realizados a las 37 pacientes se reflejan los resultados de la β hCG y PAPP-A.

Los valores de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana se encuentra en un rango de 0,2 – 2,51 MoM con un promedio de 0,80 MoM. Los valores de la proteína específica-A asociada al embarazo (PAPP-A) se encontraron en un rango de 0,27 – 3,54 MoM con un promedio de 1,02.

En la ecografía se toman en cuenta la longitud cráneo rabadilla (CRL) y la translucencia nucal (TN) y se reportan los casos en los cuales es posible observar el hueso nasal (Fig 1).

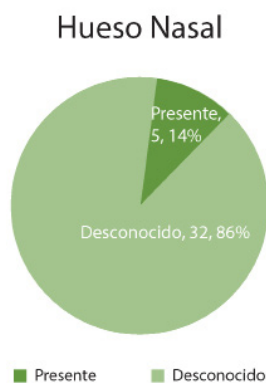


Fig 1: Datos analizados en tamizaje combinado. Fuente: Perinatología HSJD

El rango de CRL 38-82.34mm con un promedio en 62,30mm. Para la TN se documentó un rango entre 0,4-3,9mm y un promedio de 1,41mm. El hueso nasal estaba presente en 5 fetos de

los 37 evaluados. (Fig 2)

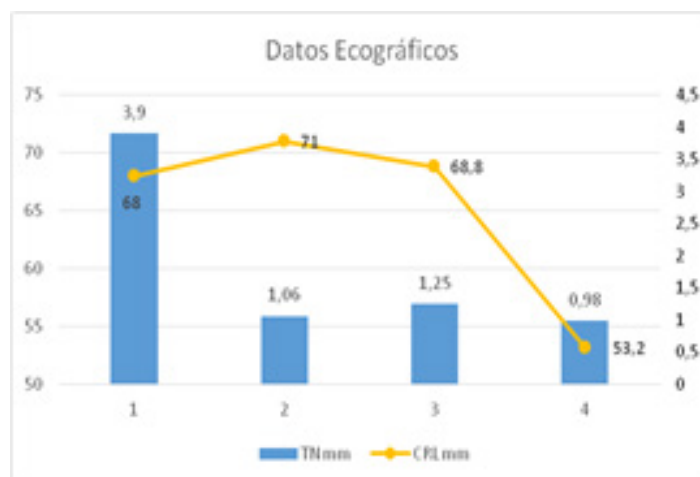


Fig 2. Correlación de datos ecográficos

En la Tabla 2 se recogen los datos adicionales analizados por laboratorio.

	Estriol ng/ml	PAPP-A UI/ml	B-HCG libre ng/ml	Alfa Feto Proteína UI/ml	HCG mUI/ml
Promedio	0,13	5,61	28,78	15,89	87714,7
Mínimo	0,07	1,22	7	6,36	18394
Máximo	0,6	10	90	33,3	78248

Tabla 2: Datos analizados por laboratorio. Fuente: Perinatología HSJD

DISCUSIÓN

El análisis de los resultados de tamizaje combinado en el primer trimestre de embarazo, realizado en el periodo de un año refleja un total de cuatro pacientes en alto riesgo detectadas por este medio. La edad materna promedio fue de 36 años, lo que pone este factor de riesgo en correlación con la presencia de aneuploidía fetal. Dentro de estos resultados cabe resaltar el de la translucencia nucal de un feto que se reporta en 3,9mm, superior al corte asociado con trisomía 21. Sin embargo al dar seguimiento a los casos identificados de alto riesgo, después de una adecuada consejería a las pacientes y sus familiares se reporta solo una paciente que

está pendiente de realizarse la amniocentesis. Dos de los casos restantes rechazaron el procedimiento y una perdió el control en el Servicio. Este estudio concluyó un 10% de casos afectados y al igual que lo sugerido en otros reportes (4,5), en nuestro medio se realizará amniocentesis a la paciente que aceptó el procedimiento, que corresponde respectivamente a un 1,85% de las pacientes tamizadas. Debido al sistema de seguridad social del país, con recursos económicos limitados, se realiza el tamizaje seleccionado para pacientes con ciertos criterios de inclusión, lo cual puede implicar mayor riesgo para la gestación, por lo tanto no se cuenta con un volumen de pacientes significativo.

En otros países, (9,10) se desarrolla una modalidad basada en el análisis de ADN de células libres en sangre materna. Este método permite la detección de pequeños aumentos en la cantidad de un cromosoma respectivo en plasma materno en un embarazo con trisomía. Varios estudios demuestran (7,9) que éste medio puede detectar hasta un 99% de casos de trisomía 21, 97% de trisomía 18 y 92% de casos de trisomía 13. La tasa de falsos positivos es de 0.1% para T21, 0.2% para T18 y 0.2% para T13 respectivamente. Los hallazgos en la realización del cribado de ADN de células libres en sangre materna en población general se asemejan a los de estudios previos en embarazos de alto riesgo. Se ha demostrado que éste método es factible para tamizaje de rutina y permite un diagnóstico de aneuploidía confiable, con tasas de falsos positivos significativamente menores que las de tamizaje combinado. (14,15) A pesar de que a nivel general no se cuenta con este estudio, lo ideal es que toda paciente embarazada por lo menos cuente con un ultrasonido del primer trimestre que incluya la medida de la translucencia nuchal, la cual es un marcador no solo de alteraciones cromosómicas fetales sino también de defectos cardiacos y otros síndromes genéticos.

CONCLUSIONES

El tamizaje combinado del primer trimestre de embarazo representa una estrategia de cribado adecuada en esta población para disminuir fundamentalmente los procedimientos invasivos diagnósticos y sus complicaciones en el caso de sospecha de aneuploidía en el feto.

En nuestro estudio, a pesar de ser una muestra de embarazadas de alto riesgo, se detectaron 4 pacientes con riesgo de cromosopatías que equivale al 10% de la población estudiada, concordando con datos publicados y demostrándose que la asesoría al igual que el cribado es fundamental para el seguimiento final de estas pacientes.

Lo anterior confirma que el ultrasonido dirigido a tamizar pacientes con algún riesgo en el primer trimestre de la gestación, debe ser un estudio fundamental y obligatorio como medida incluso de captación inicial de la paciente durante un embarazo y, que combinado con otras variables epidemiológicas y biofísicas de esta población, estratifican temperanamente el riesgo individual en cada paciente, información con la que es posible ofrecer una atención de mayor calidad en esta etapa tan determinante del ser humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bustillos Villavicencio J. Protocolo: Ecografía de primer trimestre y screening de alteraciones cromosómicas y estructurales en el primer trimestre del embarazo. Servicio de Obstetricia, Hospital San Juan de Dios
 2. Rao R., Platt L. D. Ultrasound screening: status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Seminars in perinatology*. WB Saunders. 2016; 67-78
 3. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308-315
 4. Nicolaides KH, Sebire N, Snijders R. Nuchal translucency and chromosomal defects in: The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. Diploma in fetal medicine series, Ed. KH Nicolaides. 1st Ed. London The Parthenon Publishing Group 1999 pp 3-65
 5. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-1667
 6. Howard C. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:97-101
 7. Souka A, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancies in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17
 8. Souka A, Snijders R, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400
 9. Chi T, Huggon I, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:610-614
 10. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21;313-321
 11. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003252
 12. Agathokleous, M., Chaveeva, P., Poon, L. C. Y., Kosinski, P., & Nicolaides, K. H. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013; 41: 247-261
 13. GHI, T., et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016; 48: 256-268
 14. Quezada M.S, Gil M.M, Francisco C., Oròsz G. & Nicolaides K.H. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by cell-free DNA analysis of maternal blood at 10-11 weeks gestation and the combined test at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45: 36-41.
 15. Gil M.M., Quezada M.S., Revello R., Akolekar R., Nicolaides K.H. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249-266.
-

CRIBADO DE ANEUPLOIDÍAS EN LA GESTACIÓN GEMELAR

Dr. Manuel Sánchez-Seiz

Dr. José Luis Aparicio Bustos

Unidad de Ecografía. 4D ECO

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Perinatólogo

Madrid. España

INTRODUCCIÓN.

El cribado prenatal de las alteraciones cromosómicas fetales (ACF) tenía como base prioritaria los datos epidemiológicos que suministraba la gestación, siendo el de mayor peso la edad materna frente a los proporcionados por la historia familiar o los antecedentes clínicos. La edad materna avanzada fue el primer criterio para el cribado del riesgo de síndrome de Down en la población general y fue introducido a principios de los años 70 del pasado siglo cuando se hizo posible la determinación del cariotipo fetal. (55, 68)

La prevalencia de las ACF aumenta directamente en relación con la edad materna y disminuye en relación inversa con la edad gestacional (68) y, de la alta mortalidad fetal encontrada en dichas gestaciones.

Se considera que aproximadamente una de cada 500 embarazadas puede tener un feto con ACF a término y solo el 30%, nacerá de madres mayores de 35 años. (53) De manera que el mayor número de recién nacidos (RN) portadores de algún tipo de ACF provendrá de madres con edad menor a 35 años. (6).

La decisión arbitraria de dar como punto de corte la edad materna de 35 años (62) estaba condicionada por la limitación de recursos económicos, estimándose que en España en los años ochenta del pasado siglo, solo se cubría al 5% de la población de embarazadas que correspondía a las gestantes mayores de 35 años. Si se realizase el cariotipo fetal en todas estas gestaciones por métodos invasivos (amniocentesis, vellosidades coriales) solo se identificaría el 25-30% de todas las ACF, con una tasa de pérdidas asociadas al procedimiento de aproximadamente el 1%. (49) Desde entonces, dos factores han modificado los criterios de selección: la mayor solicitud de métodos de diagnóstico prenatal por parte de embarazadas menores de 35 años y el número decreciente de gestantes por encima de ésta edad. (36) Actualmente se estima que las mujeres mayores de 35 años son el 10% de todas las embarazadas. Si se ofreciese amniocentesis solo a ellas, se identificaría el 35% de todas las ACF, pero el número de procedimientos invasivos se duplicaría (10%) y, consecuentemente, las pérdidas relacionadas con éstos. (14)

Desde que en 1984, Merkatz y cols (48) encontraron una relación directa entre valores disminuidos de alfafetoproteína (AFP) en sangre materna y la presencia de ACF, se han detectado muchas sustancias producidas durante el embarazo y detectables en sangre materna, que junto al desarrollo técnico de la ecografía y el hallazgo de marcadores ecográficos relacionados con ACF,

han abierto la puerta al cribado de aneuploidías fetales por métodos no invasivos, destinado a la población general de mujeres gestantes. (2,3) El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (1) ha publicado recientemente una Guía de Práctica Clínica para el cribado de anomalías cromosómicas fetales. Entre las recomendaciones basadas en la evidencia, con consistencia científica, nivel III, destaca que: El cribado en el primer trimestre utilizando la translucencia nuchal y los marcadores bioquímicos es igual de eficaz que el cribado bioquímico en el segundo trimestre utilizando cuatro marcadores para una misma tasa de falsos positivos. Debe medirse la AFP en el segundo trimestre para el cribado de los defectos del tubo neural (DTN). (11,28,29)

La realización de una detección precoz mediante esta técnica ofrece otras ventajas añadidas. Se fomenta la realización de ecografías más precoces, con la posibilidad de ampliar a otros marcadores indirectos de cromosopatías distintos de la TN. Se facilita la detección de anomalías morfológicas ya en fase embrionaria y la obtención temprana de resultados positivos, hace factible la opción de ofrecimiento de la biopsia corial como primera opción de prueba invasiva. (4) Actualmente, está en estudio la posibilidad de introducir nuevos marcadores bioquímicos como: el antígeno trofoblástico invasivo (ITA), la proteína básica eosinofílica (proMBP), la metaloproteasa (ADAM12), así como nuevos marcadores ecográficos: la hipoplasia del hueso nasal, la ecografía Doppler del ductus venoso y la longitud de la oreja entre otros, con el objetivo de mejorar las tasas de detección y de reducir los falsos positivos del cribado prenatal de anomalías congénitas. (45)

CRIBADO COMBINADO. VALIDACIÓN DEL MÉTODO

El Fetaltest (59) ha validado empíricamente el riesgo de Síndrome de Down para gestación única, usando PAPP-A y β HCG y TN como marcadores bioquímicos del primer trimestre. La media \pm desviación estándar de la edad materna en el momento del parto en la población estudiada fue de $31,02 \pm 5,36$ años, incluidas 3.456 (23 %) gestantes con edad superior a 35 años. Se estudiaron 15.009 gestantes cribadas. La tasa de detección del SD fue del 82,05% (32/39) (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70%-94%), para una tasa de falsos positivos del 5,36%. La prevalencia observada de Síndrome Down (SD) en el primer trimestre fue de 1 en 361. Existe estrecha correspondencia de su prevalencia en todo el rango de riesgos posibles, lo que queda matemáticamente expresado por un coeficiente de correlación de 0,999967 ($p < 0,0001$). (34,35) Aunque sería ideal disponer de parámetros poblacionales (media \pm desviación estándar y correlaciones de los marcadores en población de gestantes afectadas y no afectadas, para cada uno de los marcadores empleados) extraídos de la propia población cribada, en el momento actual sólo se dispone de éstos a partir de publicaciones de diversos grupos de investigación. (43,47)

Por ello, todos los sistemas informáticos de cálculo del riesgo prenatal de SD disponibles actualmente en nuestro medio, incluido Fetaltest, se basan en algoritmos dependientes de datos poblacionales que se obtuvieron en centros de investigación altamente calificados, en circunstancias diferentes de la práctica clínica habitual de nuestro país, y a partir de muestras de embarazadas de características diferentes de la población de gestantes de nuestro entorno, por ejemplo en cuanto a distribución de edad materna. No obstante, no se conoce ningún sistema informático

ni método de cálculo del riesgo del SD que haya sido validado con nuestra población de gestantes. (51,52)

Aunque el presente estudio incluye un pequeño grupo de gestantes residentes en países latinoamericanos (6,3 %), la mayoría de las embarazadas cribadas residen en España y más del 80% se reclutaron en el Sistema Nacional de Salud español, en programas de cribado realizados sobre población general, por lo que el estudio representa fundamentalmente las circunstancias habituales del entorno clínico de España. (54,53) Este estudio confirma que los riesgos estimados por Fetaltest son precisos y altamente coincidentes con la prevalencia observada, con una alta correlación entre ambos parámetros, $r = 0,999967$, que es comparable con la publicada por otros grupos, 0,988 y 0,9995. Esta confirmación otorga plena validez en nuestro medio y circunstancias clínicas al sistema logístico, incluidos formación de ecografistas, sistema de cálculo y control de calidad, que usa Fetaltest para el cribado combinado del primer trimestre, lo que es importante para la tranquilidad de los profesionales que usan o están en disposición de usar este esquema o están implicados en la atención de las gestantes cribadas con esta herramienta de valoración prenatal (57)

PREVALENCIA DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES

La tasa de gestaciones múltiples está experimentando un continuo aumento en los países desarrollados. Sin duda alguna la incorporación plena de la mujer al mundo laboral y la complejidad cada vez mayor del tiempo dedicado al estudio y la formación profesional, son factores determinantes en el retraso de la edad en la cual la mujer busca la primera gestación. Por otra parte el aumento de familias monoparentales o la búsqueda de gestación por parejas homosexuales hacen que las técnicas de reproducción asistida (TRA) hayan tenido un importante repunte y no se limiten ya sólo al mundo de la infertilidad. (59,61)

En España si bien la Tasa Bruta de Natalidad ha ido disminuyendo, la edad materna de llegada a la gestación ha aumentado progresivamente. Sin embargo la tasa de nacimientos gemelares se mantiene en un crecimiento permanente y constante Fig 1

NACIMIENTOS Y PARTOS MÚLTIPLES ESPAÑA 1980 - 2010

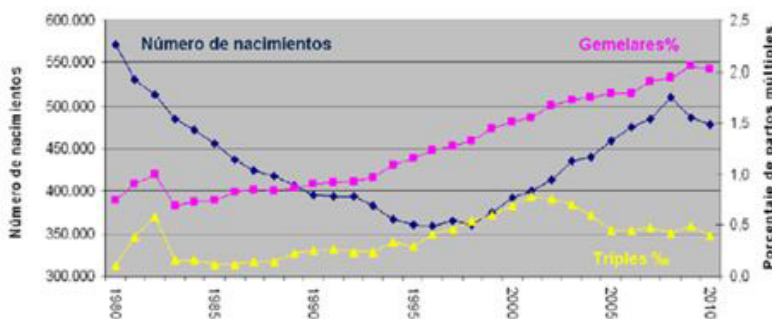


Fig. 1

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.) en España en el año 2.013 se contabilizaron para todas las edades: 407.764 partos únicos, 8.741 dobles nacimientos, 116 nacimientos triples y 2 nacimientos correspondientes a gestación cuádruple o mayor. Lo que representa una prevalencia del 2,1% para gestaciones gemelares. En América Latina, la frecuencia del embarazo gemelar se ha mantenido estable en los últimos años, que va del 0.8% en Bolivia en 1986 a 1.04% en Ecuador, en 1996. (11) En México ocurren cerca de 2.7 millones de nacimientos al año; de ellos, uno de cada 90 son embarazos gemelares. (77). En el Instituto Nacional de Perinatología, en Ciudad de México, en el periodo de 1996 a 2000, la frecuencia de neonatos vivos producto de embarazos gemelares fue 4.8 %, incrementándose al 10% durante el periodo de 2001 a 2010. (21)

CORIONICIDAD Y CIGOSIDAD EN LA GESTACIÓN GEMELAR

En la gestación gemelar se hace prioritaria la diferenciación lo más tempranamente posible de la corionicidad y la cigosidad, la que va a ser responsable de las enfermedades genéticas, mientras que la corionicidad está relacionada al riesgo de las complicaciones durante la gestación y el parto (46). El 75% de las gestaciones gemelares tiene su origen en dos ovocitos diferentes, por tanto siempre van a ser biamnióticas y bicoriales, aunque en algunas ocasiones se puede confundir la corionicidad por estar las placentas prácticamente fundidas una con otra. (64,67)

Las gestaciones monocigóticas representan el 25% de los embarazos gemelares. El grado de fusión y la diferenciación en una o dos bolsas amnióticas va a depender del momento en que se realice la división del ovocito fecundado. A mayor tiempo de retraso en la división, se encuentra un menor grado de diferenciación y un mayor grado de fusión entre gemelos (63). La placentación en la gestación gemelar monocigótica está relacionada con el momento en que ocurre la división después de la fecundación (7,18): 1. Si la división del ovocito fecundado se realiza entre 48 y 72 horas después de la fertilización, el resultado será una placentación bicorial-biamniótica; su frecuencia es del 30%. 2. Si se retrasa hasta los días 3 y 8 posteriores a la fecundación, existirá una placenta única pero con dos bolsas amnióticas (monocorial-biamniótica); representa el 70% de los embarazos univitelinos (tiene importancia clínica por la alta incidencia de anastomosis vasculares dentro de la placenta). 3. Si la división del cigoto es muy tardía y ocurre después del octavo día, dará origen a una placenta y a una bolsa amniótica única (gemelos monocoriales-monoamnióticos) que representan menos del 2% de los embarazos gemelares monocigóticos. (4)

Si la división ocurre después del día 13 de la fecundación, el resultado será una placenta y una bolsa únicas con fusión de los gemelos (siameses), representan 1 por cada 1.500 embarazos gemelares o 1 caso por cada 200.000 partos. (73) A mayor tiempo entre fecundación y división del cigoto estarán más fusionados los gemelos, llegando incluso a compartir órganos. (32,60) A nivel mundial, la proporción calculada entre embarazos bicigóticos y monocigóticos es del 69 y 31% respectivamente, (15) mientras que la incidencia general de gemelos monocigotos se encuentra en 5 por cada 1.000 nacidos vivos. (20). En América Latina, la frecuencia de embarazo gemelar se ha mantenido estable en los últimos años, en 1%. (69,70)

COMPLICACIONES FETALES Y MATERNAS EN EL EMBARAZO GEMELAR

La gestación gemelar presenta riesgo de complicaciones maternas y fetales muy superior al de la gestación única y esto determina el manejo antenatal e intraparto. La corionicidad es sin duda alguna el principal factor que determina el pronóstico del embarazo. Mientras que la cigosidad va a ser la responsable de las enfermedades genéticas (46), la corionicidad se relaciona con el riesgo de las complicaciones durante la gestación y el parto.(27).

Complicaciones maternas: en el embarazo múltiple son más frecuentes que en la gestación única e incluyen complicaciones de la gestación, del parto y del puerperio. La mortalidad materna es 2.5 veces superior. Las complicaciones están condicionadas por factores hormonales, hemodinámicos (aumento del gasto cardiaco y del volumen plasmático) y mecánicos. Además >50% de las pacientes proceden de tratamientos de fertilidad y la edad materna avanzada es más frecuente. Las complicaciones gestacionales implican mayor necesidad de hospitalización, inmovilización en cama, fluidoterapia, tratamientos tocolíticos y corticosteroides para maduración pulmonar fetal. Las complicaciones maternas más frecuentes son: Hiperemesis gravídica. Edema por retención hídrica. Estados hipertensivos del embarazo. - Anemia. Colestasis intrahepática. Enfermedad tromboembólica. Hígado graso agudo del embarazo. Si bien es una complicación muy poco frecuente, debido a su extrema gravedad hay que considerarla en casos con clínica y analítica compatibles, ya que es más común en gestaciones múltiples sobre todo durante el tercer trimestre. (74,75)

Complicaciones fetales: el mayor riesgo es el parto prematuro, que es 5.4 veces más para embarazos gemelares y 9.4 veces más para embarazos triples. En Estados Unidos y Canadá, del 10 al 14% de los partos prematuros son atribuibles a embarazos gemelares. (10) En el embarazo gemelar es común la restricción en el crecimiento intrauterino selectivo (RCIUs). (17)

Las gestaciones monocoriales presentan un riesgo obstétrico y perinatal mayor que las bicoriales. (65) De esta forma, la monocorionicidad supone un mayor riesgo de muerte y pérdida fetal antes de la semana 24, restricción del crecimiento intrauterino selectivo (RCIUs) y trastornos del neurodesarrollo durante la infancia. (2,55)

A las complicaciones propias de todo embarazo múltiple, las gestaciones monocoriónicas biamnióticas suman sus complicaciones específicas, como son el síndrome de transfusión feto-fetal (STFF), que aparece en un 10-15% de los casos, la secuencia anemia-policitemia (SAP) en un 5% de los casos, la RCIUs en un 10-15%, la muerte fetal intrauterina de un sólo gemelo y la secuencia de perfusión arterial reversa o secuencia TRAP. El mecanismo que actualmente parece explicar el desarrollo de muchas de las complicaciones asociadas al embarazo monocoriónico parece tener su origen en el desbalance hemodinámico producido por el patrón específico de anastomosis vasculares en la gestación monocorial, que conectan entre si la circulación de ambos fetos, así como al reparto desigual del territorio placentario entre ambos. (22,39,40). Ante el potencial desarrollo de estas alteraciones, se recomienda el seguimiento ecográfico de las gestaciones monocoriales cada 2 semanas desde la semana 16, para diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones fetales en desarrollo. (5,50)

DETERMINACIÓN ECOGRAFICA DE LA CORIONICIDAD Y DATACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

Existe clara evidencia de que el diagnóstico de embarazo gemelar mejora con el uso rutinario de la ultrasonografía, estimándose que en el primer o segundo trimestre (< 16 semanas) la ultrasonografía determinará la corionicidad en todos los casos. (66), siendo el momento ideal entre las 11 y las 14 semanas. (71) En la ecografía precoz antes de la semana 11, se pueden ver dos vesículas vitelinas, aunque el diagnóstico precoz de amnionicidad a partir del número de vesículas vitelinas no siempre resulta exacto Fig. 1



Fig. 1 Gestación bicorial biamniótica, se observan los dos sacos vitelinos.

En las gestaciones bicoriales siempre está presente el signo lambda (λ) que se observa en la Fig 2. Por encima de la semana 14 el estudio de corionicidad se hace incierto y el signo lambda puede desaparecer.



Fig. 2 Signo de lambda. Gestación bicorial.

La gestación monocorial biamniótica (una placenta y dos sacos amnióticos) se diferencia por el signo de "T" que se presenta en la unión de los dos sacos amnióticos, pierde sensibilidad después de las 16 semanas. Otra forma de diagnosticar bicorionicidad es la presencia de placentas separadas y los sexos fetales distintos, que combinados dan una sensibilidad y especificidad mayor al 90%. (37)

En la gestación monocorial monoamniótica la cavidad amniótica es única y no se observa ninguna membrana entre los fetos Fig. 3



Fig. 3 Gestación monocorial-monoamniótica.

La datación de la gestación se realiza a partir del CRL mayor para evitar subestimaciones en caso de un crecimiento restringido inicial. La diferencia media de crecimiento en el primer trimestre es de 3-5%. Las diferencias de CRL > 10% incrementan el riesgo de resultado perinatal adverso, tanto en gestaciones monocoriales como bicoriales (muerte fetal, pérdida gestacional, anomalías cromosómicas o estructurales y diferencia ponderal), aunque el valor predictivo es bajo y la utilidad clínica limitada. (78)

Seguimiento en gestaciones bicoriales con discordancia CRL > 10%

Se debe realizar Cribado de aneuploidía habitual (test combinado gestación gemelar / TN + edad materna en gestación triple) y si el resultado es de bajo riesgo para todos los fetos (>1/250) realizar sonograma genético de primer trimestre del feto de menor tamaño para recalculer el riesgo. Si persiste el bajo riesgo, una discordancia aislada de CRL no se considera una indicación de procedimiento invasivo, pero sí de realizar una ecocardiografía precoz/eco morfológica precoz (16 semanas) en el feto de menor tamaño.(30)

Seguimiento en gestaciones monocoriales con discordancia CRL > 10%

Se realiza un cribado de aneuploidía habitual (test combinado gestación gemelar / TN + edad materna en gestaciones triples. Riesgo único gestacional). Si el embarazo es de bajo riesgo, una discordancia aislada de CRL no se considera una indicación de procedimiento invasivo. En gestaciones monocoriales con CRL discordante la posibilidad de una aneuploidía (concordante

o heterocariocítica) es menos probable. Además, el sonograma genético de primer trimestre no es aplicable porque la presencia de marcadores ecográficos secundarios (RT y sobre todo un DVR-A) en alguno de los fetos es un hallazgo más frecuente y en principio atribuible a trastornos hemodinámicos subyacentes. Se debe realizar una ecocardiografía precoz, antes de las 16 semanas (de ambos fetos como en cualquier gestación monocorial) /Eco morfológica precoz en el feto de menor tamaño. (30)

DIAGNÓSTICO PRENATAL EN LA GESTACIÓN GEMELAR

Cribado de aneuploidías: Las aneuploidías son las alteraciones en las que el número de cromosomas de un sujeto no es múltiplo del número básico del mismo grupo de individuos. Se pueden encontrar nulisomías (cuando faltan los 2 cromosomas homólogos, $2n-2$), monosomías (cuando falta un cromosoma $2n-1$), disomías (cuando el número de cromosomas es el adecuado, pero 2 cromosomas concretos provienen del mismo progenitor, lo que provoca una alteración que se conoce como herencia uniparental disómica), trisomías ($2n+1$ cromosomas) y pentasomías. (49) Las aneuploidías más frecuentes son las monosomías, que no son compatibles con la vida y las trisomías. Para la herencia uniparental disómica no existe test de cribado (se detectan por casualidad tras realizar biopsia corial y amniocentesis posterior o por historia familiar). No existe test de cribado durante el embarazo para las trisomías sexuales (47XXY, 47XXX y 47XYY) y las otras trisomías más comunes en los humanos, como el síndrome de Edwards (trisomía 18) o el síndrome de Patau (trisomía 13), son incompatibles con la vida y presentan múltiples malformaciones mayores detectables por ecografía. Por tanto, el síndrome de Down es la aneuploidía más común y es principalmente para la que se realiza el cribado durante el embarazo.

El cribado de elección es el test combinado del primer trimestre: (38) bioquímica materna (PAPP-A y β -hCG libre aplicando un factor de corrección para cada marcador) entre las 7.6-13.6 semanas (de preferencia entre las 8-10 semanas) y ecografía (TN) entre las 11.2-13.6 semanas (CRL entre 45-80 mm), de preferencia a las 12 semanas, asociados a la edad materna. En caso de ser la gestación proveniente de donación de ovocitos, la edad materna a considerar siempre será la de la donante. Cuando el CRL del feto mayor mida entre 80 y 84 mm sigue siendo factible el cribado combinado, pero únicamente si la bioquímica materna se ha obtenido hasta las 13.6 semanas (CRL hasta 80 mm).

En cuanto a la técnica de la medida de la TN, no existen diferencias entre fetos únicos o gemelares y el cribado es específico de cada feto, por lo que este método es el más utilizado para el cribado de aneuploidías. (30, 76)

-Gestaciones Bicoriales: el cribado combinado permite una estimación de riesgo de trisomía 21 y trisomía 18/13 para cada feto en función de su TN asumiendo siempre que son dicigotos.
- Gestaciones Monocoriales: debido a que el riesgo de aneuploidía es el mismo para los dos fetos, por ser monocigotos, el cribado combinado permite una estimación de riesgo único gestacional de trisomía 21 y trisomía 18/13 que se calcula mediante la media de las TN de los fetos.
Test combinado del primer trimestre: El test combinado de primer trimestre presenta una tasa de detección de trisomía 21 cercana al 90%, similar a la detección en gestaciones únicas, con una

tasa de falsos positivos de 6%. Se ha estimado que para una tasa de falsos positivos del 5%, la detección de la trisomía 21 con el cribado combinado es del 90%; para una tasa de falsos positivos del 2%, la detección es del 80%, aproximadamente. (12,13)

SITUACIONES ESPECIALES

Gestación multifetal (3 o más fetos) con CRL 45-84: la bioquímica materna no es aplicable en este caso por el número fetal. Se utilizará el cribado ecográfico aislado con TN + edad materna, que en caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante.

Gestaciones gemelares con CRL del feto mayor entre 80-84 mm sin posibilidad de aplicación de la bioquímica de primer trimestre (analítica materna no realizada antes de las 14 semanas). Se utilizará el cribado ecográfico aislado con TN + edad materna, que en caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante.

En los últimos 20 años, la ecografía ha tenido un papel fundamental en la identificación del grupo de riesgo alto de trisomía 21. La translucencia nucal (TN) aumentada entre las semanas 11 y 14 es el marcador ecográfico más efectivo para la detección de trisomía 21 y otras alteraciones cromosómicas. Durante los últimos 15 años, muchos trabajos se centraron en la metodología para la medición de la translucencia nucal y el desarrollo de algoritmos necesarios para el cálculo del riesgo individual para trisomía 21, mediante la combinación de la TN con la edad materna y otros marcadores ecográficos y bioquímicos. (53)

El cribado ecográfico aislado con TN + edad materna tiene una menor tasa de detección de trisomía 21 (75%) y una mayor tasa de falsos positivos (5% para cada feto en DC y 8% en MC /por ej. tasa de FP de 15% en una gestación triple TC). (68) En las gestaciones gemelares en que inicia el control > 14.0 semanas (CRL del feto mayor > 84 mm): se aplicará el cribado bioquímico de segundo trimestre, de preferencia el test cuádruple: β -hCG) + AFP + uE3+ inhA asociados a edad materna (en caso de donación de ovocitos, la edad materna a considerar será la de la donante). Se realizará de preferencia a las 15-18 semanas, pero es aplicable hasta las 19.6 semanas. Permite el cálculo de riesgo de trisomía 21 y trisomía 18/13 de toda la gestación, aplicando un factor de corrección para cada uno de los marcadores. Este test cuádruple tiene una sensibilidad menor que en gestaciones únicas (65%) y una mayor tasa de falsos positivos (10%). No es aplicable a gestaciones con más de 2 fetos.

SONOGRAMA GENÉTICO DEL PRIMER TRIMESTRE

Existe poca evidencia sobre la utilidad de los marcadores ecográficos secundarios del primer trimestre en la gestación gemelar (hueso nasal ausente, ductus venoso con flujo ausente o reverso en la contracción atrial (DVR-A) y regurgitación tricuspídea (RT) para modificar el riesgo de trisomía 21 del test combinado, o para redefinir el riesgo del cribado ecográfico en las gestaciones de más de 2 fetos (TN). En gestaciones bicoriales probablemente tenga la misma utilidad que en las gestaciones únicas. (30).

Indicaciones del sonograma genético de primer trimestre para modificar el riesgo de trisomía 21

Se encuentra indicado en el feto menor en las gestaciones bicoriales con CRL discordante > 10% y bajo riesgo establecido de aneuploidía. Existen otras indicaciones relativas como son por ejemplo: Gestaciones dicoriales con riesgos cercanos al límite (1/250) en el cribado de trisomía 21, en que la que se prefiere reevaluar el riesgo antes de indicar el procedimiento invasivo

Indicaciones de procedimiento invasivo: a. Si el riesgo es $\geq 1/250$ para trisomía 21 o trisomía 18/13, se realizará Test Combinado del primer trimestre, en uno o en ambos fetos. b. Si el riesgo es $\geq 1/250$ para trisomía 21 o trisomía 18/13, se realizará cribado bioquímico del segundo trimestre. c. Si el riesgo es $\geq 1/250$ para trisomía 21 o trisomía 18/13, se hace necesario evaluar TN + edad materna, en uno o en ambos fetos. d. Se realizará sonograma genético de primer o segundo trimestre con un riesgo $\geq 1/250$ en uno o en ambos fetos.

Tipos de procedimientos invasivos

Biopsia corial: Es la primera opción, excepto en casos individualizados. Se realizará después de un resultado de riesgo elevado o discordante en el cribado del primer trimestre en una gestación dicorial. En caso de un cariotipo anómalo discordante, el feticidio selectivo precoz disminuye de forma significativa el riesgo del procedimiento. En gestaciones dicoriales: se deben obtener siempre dos muestras. En gestaciones monocoriales, la obtención de una única muestra es suficiente. Se realizará en gestaciones con edad gestacional ≥ 16 semanas, en casos muy seleccionados de gestaciones monocoriales diamnióticas con anomalía ecográfica discordante precoz (por ejemplo higroma quístico discordante con riesgo de monosomía X) compatible con gestación heterocariocítica, se realizará amniocentesis para asegurar la obtención de dos muestras diferentes.

En gestaciones dicoriales: se obtendrán 2 muestras mediante 2 punciones o mediante punción única dirigida selectivamente a cada bolsa amniótica. No obstante, cuando la indicación del cariotipo sea una malformación discordante con sexo fetal distinto (exclusión de gestación monozigótica) se puede valorar de forma individualizada, con el consentimiento y la información de los progenitores, la obtención de una única muestra del feto afecto para disminuir el riesgo causado por el procedimiento.

-En gestaciones monocoriales (especialmente si se realiza por riesgo gestacional de aneuploidía): punción única. Si está indicado obtener 2 muestras se deberá realizar siempre una doble punción. La obtención de 2 muestras mediante una única punción transamniótica está contraindicada por el riesgo de septostomía.

Riesgo del procedimiento invasivo: cuando los realizan operadores con experiencia, tanto la amniocentesis como la biopsia corial presentan un riesgo de pérdida gestacional similar, y aproximadamente 1% superior al del riesgo basal de la propia gestación.(30)

MÉTODO DE CÁLCULO EN GESTACIONES GEMELARES

El método de cálculo empleado por Fetaltest v3.1 se resume en (58):

1- Marcadores bioquímicos. El cálculo de la razón de probabilidad en función de los marcadores bioquímicos se realiza del mismo modo que en las gestaciones simples, aunque idealmente habría que usar un conjunto de parámetros poblacionales obtenidos de gestaciones gemelares.(44) En los embarazos gemelares no afectados por trisomías, podría esperarse que la media de los marcadores bioquímicos en gemelares fuera el doble de las gestaciones únicas, es decir de 2 MoM, por lo que tradicionalmente se ha realizado una corrección de los valores de los marcadores bioquímicos consistente en dividir entre 2 su concentración sérica. Sin embargo, en realidad los embarazos gemelares no suelen presentar exactamente el doble de concentración de los marcadores que los embarazos simples, aunque se ha demostrado que la distribución de los marcadores bioquímicos en gemelares respecto a las gestaciones únicas varía dependiendo de la corionicidad, en función de la edad gestacional.(26).

3.- **Marcadores ecográficos:** Al contrario de lo que ocurre con los marcadores bioquímicos, los ecográficos y en especial la medida del CRL, son específicos de cada feto, lo que tiene algunas implicaciones para el cribado: 1.- Cuando se efectúa la medición del CRL en ambos fetos y esta no es coincidente, el cálculo de la edad gestacional se efectúa a partir del CRL mayor, pues es la medida que mejor define la edad de ambos. 2.- El método de cálculo de la razón de probabilidad likelihood ratio (LR) en función de la Translucencia Nucal (TN) se basaba en que la medida de TN de ambos fetos es independiente, no obstante, se ha comprobado que las medidas de TN en los fetos gemelares están correlacionadas (19). 3. Fetaltest usa el coeficiente de correlación observado en nuestra propia casuística, que es de 0.5371.

CRIBADO COMBINADO TRAS TRA

En el año 2006 en EEUU se estimaba que la tasa de nacimientos gemelares correspondientes a TRA representaban el 1% de todos los nacimientos y el 18% de todos los gemelos. De los nacimientos logrados mediante TRA el 48% fueron gemelos.(16) La posible asociación entre defectos congénitos de toda índole y las TRA, continúa siendo un tema de amplia controversia a pesar del progresivo aumento de niños nacidos con estos procedimientos en los últimos 25 años. Ciertos reportes niegan la evidencia de un aumento y otros comprueban la presencia de diversos defectos. Queda fuera de toda duda la alta eficacia y seguridad que ofrece el cribado combinado, tanto en la literatura reciente (21,33) como en nuestros propios casos y especialmente en el grupo de gestantes tras tratamientos de reproducción asistida, con una muy aceptable tasa de detección. Como era de esperar, se asume un ligero aumento de falsos positivos respecto a los embarazos espontáneos, debido como así están de acuerdo la mayoría de autores, a la disminución en las cifra de la PAPP-A que se asocia a los embarazos tras TRA. (43). A esta conclusión, también llega el artículo de Amor (3) con la casuística más amplia publicada hasta la fecha.

Por otro lado las gestaciones concebidas mediante FIV presentan un alto porcentaje de gemelos bicoriónicos (24, 27) haciendo que se genere una doble producción hormonal de PAPP-A y de fracción β hCG, por lo que cualquier disfunción de aumento o disminución de estas hormonas,

como también se ha descrito en las gestantes simples mediante FIV, se ve doblemente incrementada o disminuida. Este hecho hace necesario el estudio ecográfico de los embarazos gemelares para determinar su corionicidad (signo ecográfico lambda (λ) bicoriónicos o T monocoriónicos) ya descrita por Sepulveda (66) y el cálculo con curvas de normalidad diferenciadas según se trate de gemelos mono- o bicoriónicos.

En el caso de gestaciones gemelares logradas por medio de TRA se quiere la elaboración de curvas de normalidad de este subgrupo de gemelares FIV o, en su defecto, la aplicación de posibles factores de corrección diferenciados en el cálculo del riesgo prenatal.(42,72,73) Ante la evidencia de estas diferencias, en las gestaciones concebidas mediante FIV, diversos grupos de trabajo han aplicado factores de corrección a los valores de PAPP-A y f β hCG para disminuir este efecto. (9, 24.41)

No hay unanimidad de aplicación de estos factores dado la variedad de metodologías diagnósticas de determinación y programas de cálculo. Por ello se aconseja que cada grupo realice estudios previos de sus resultados para obtener el factor de corrección necesario en cada caso.(23) Se hace pues prioritario que para el cálculo del riesgo del cribado prenatal de primer trimestre en gestaciones gemelares es necesario, por una parte, establecer la corionicidad de los gemelares (mono- o bicoriónicas) y, por otro parte, la elaboración de curvas de normalidad diferenciadas para las gestaciones gemelares concebidas mediante FIV. Ya que en las curvas realizadas por Ramos Corpas (58,59) se ha observado que la diferencia entre los valores de las concentraciones de PAPP-A y f β hCG de las gestaciones espontáneas y FIV no es constante, y depende de la edad gestacional en que se haga el análisis. Así hasta que no se dispongan de un número significativo de 1000 gestantes para la realización de estas curvas diferenciadas, como indica la FME, se tendrá que aplicar en su defecto una corrección a las concentraciones de PAPP-A y f β hCG con los factores multiplicativos hallados, antes del cálculo del riesgo, principalmente en gestaciones gemelares.

El estudio de Lozano et al (43) demuestra un aumento similar del número de falsos positivos en el grupo de TRA, siendo del 6,84% frente al 3,79% de las espontáneas (en el artículo antes mencionado, representa un 10,1 frente a un 4,0%). Igualmente se obtienen unas cifras inferiores de PAPP-A aunque sin significación estadística, como ocurre en otras publicaciones. (8, 25, 36,79) Se ha evidenciado un ligero aumento los procedimientos invasivos en gestantes tras TRA, pero este número, siempre es un número muy inferior así la prueba diagnóstica invasiva fuese indicada solo por edad materna mayor de 35 años, situación que es relativamente frecuente en las mujeres que optan a TRA. Se disminuye, por tanto, por medio del cribado combinado el número global de procedimientos invasivos, de vital importancia en estos embarazos en los que el más mínimo riesgo añadido supone una especial preocupación en la gestante y su pareja. Actualmente es muy común la utilización del cribado combinado en gestaciones logradas tras TRA. (72, 73). Parecería que la realización del cribado combinado en gestaciones gemelares no mejora la sensibilidad del cribado ecográfico, pero sí disminuye el número de falsos positivos. (27)

DNA FETAL LIBRE EN SANGRE MATERNA

TEST NO INVASIVO: Se debe tener claro que esta prueba es un cribado, no es un diagnóstico. En caso de un resultado positivo, habrá que valorar por lo tanto, la realización de una prueba diagnóstica invasiva.

MOSAICISMO

- Mosaicismo generalizado: se define como la presencia de dos o más líneas celulares cariotípicamente diferentes, tanto en la placenta como en el feto. En casos de mosaicismo generalizado, existe la posibilidad de que el resultado de la prueba no invasiva sea un falso positivo o un falso negativo, dependiendo del origen del ADN libre de células.
- Mosaicismo confinado a la placenta: es la presencia de dos o más líneas celulares cariotípicamente diferentes que están confinadas a la placenta y no están presentes en el feto. En estos casos existe la posibilidad de que el resultado de la prueba sea un falso positivo.
- Mosaicismo fetal: definido como la presencia de dos o más líneas celulares cariotípicamente diferentes que están presentes en el feto, pero no en la placenta. En los casos de mosaicismo fetal, existe la posibilidad de que el resultado de la prueba sea un falso negativo. Este test no puede reemplazar a las ecografías realizadas en el primer y segundo trimestre, siendo éstas fundamentales durante el embarazo. El test no invasivo no es capaz de detectar anomalías de los órganos fetales como las del corazón o el cerebro, por ello el seguimiento ecográfico de la gestación es fundamental.

Ventajas del Test

La prueba es poco cruenta y requiere solo un análisis simple de sangre materna, para lo cual se realiza la toma de sangre materna. No tiene riesgo de aborto. No es necesario que la gestante se encuentre en ayunas. Se puede realizar tan pronto como a las 10 semanas de embarazo. El test tendría su indicación específica en los casos en los que se cumpla alguno de los siguientes criterios: Edad materna avanzada (mayor o igual a 32 años). Cribado bioquímico alterado. Alteraciones ecográficas. Antecedentes familiares con casos de de T21, T18 y 13. Ansiedad materna. Los informes de las pruebas están disponibles a los 10 días de haber recibido la muestra. Tiene la tasa de error más baja entre las pruebas no invasivas (0,1 %).

Test no invasivo para embarazos únicos

Permite la detección de las trisomías 13, 18 y 21, y las aneuploidías del par sexual (monosomía X, XXX, XXY, XYY), además del sexo fetal. Con algunas plataformas es posible ampliar el estudio con un panel de 3 o 5 microdeleciones asociadas a déficit intelectual: Di George (del22q11.2), Prader-Willi/Angelman(del15q11.2), Cri du Chat (5p-), Wolf-Hirschhorn (4p-) y síndrome de la deleción 1p36.

Test no invasivo para embarazos gemelares

Es posible llevar a cabo el test no invasivo en los embarazos gemelares, siempre que haya una cantidad suficiente de ADN de cada uno de los fetos en el plasma sanguíneo materno. Si bien en los embarazos únicos la medición de la fracción fetal es un control de calidad necesario para llevar a cabo la prueba, en los embarazos gemelares este control de calidad cobra aún más importancia, requiriendo un valor mínimo de 8% de ADN fetal para poder detectar las trisomías

fetales (corresponde al doble del mínimo requerido en los embarazos únicos, 4%).(31). La detección va enfocada a las Trisomías 13, 18 y 21, así como a la presencia/ausencia de cromosoma Y.

Limitaciones

No es posible detectar aneuploidías en el par sexual, así como el sexo fetal. Sólo se puede ver la ausencia o presencia del cromosoma Y, pero no es capaz de determinar si corresponde a uno o a los dos fetos. En el caso de embarazos gemelares, los niveles disponibles de ADN de cada feto en sangre materna son inferiores con respecto a los presentes en un embarazo único. Empresas como Verinata, han validado el estudio analizando 115 muestras de sangre materna de embarazos gemelares sin detectar ningún falso positivo.

En los embarazos gemelares hay que tener en cuenta si es monocorial o bicorial, ya que el test no invasivo presenta importantes diferencias entre ellos, por consiguiente los gemelos monocoriales comparten una placenta, son idénticos, por lo que el riesgo que se calcula es único y el mismo para ambos. Los valores de translucencia nuchal pueden verse alterados por el síndrome de Transfusión Feto Fetal. En los gemelos bicoriales, se calcula el riesgo de cada uno de ellos. Hay que saber que el riesgo de alteraciones cromosómicas en un embarazo gemelar es la acumulación del riesgo en dos embarazos únicos y por tanto, mayor.

En los embarazos gemelares monocoriales, el test no invasivo permite detectar si los fetos poseen alguna de las alteraciones mencionadas con gran exactitud. En el caso de los embarazos gemelares bicoriales, un resultado negativo se aplica a ambos fetos, mientras que un resultado positivo indica que uno de los fetos puede presentar alguna alteración pero no es posible conocer el estado del otro feto sin recurrir a técnicas invasivas. (26)

BIBLIOGRAFIA

1. ACOG PRACTICE BULLETIN. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-227
 2. Acosta-Rojas R, Becker J, Muñoz-Abellana B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:98-102.
 3. Amor D.J., J. X Xu, J. L Halliday, I. Francis, D. L Healy, S. Breheny, H. W. G Baker and A.M Jaques. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Human Reprod*,2009 vol 24,n 6,pp1330-38.
 4. Arenas JJ, Fernández C, Duplá B, Otero MT, Castillo M, López P, et al. Impacto de la introducción en el primer trimestre del cribado combinado de trisomía 21 en la tasa de procedimientos invasivos. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52:320—6.37
 5. Arrieta S, de la Calle M, Omeñaca F, González A. Complicaciones fetales en las gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas: estudio de 94 casos. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(5): 347 – 354.
 6. Bach C, Torrent S, Cabrero D, Sabriá J. Cribado bioquímico ecográfico de las aneuploidías en el primer trimestre. Metodología y resultados. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47: 5-19
-

7. Bardawil WA, Ramakrishna LR. Placental considerations in multiple Pregnancy. *Clin Perinatol* 1988; 15: 13.
8. Bellver J, Lara C, Soares SR, Ramirez A, Pellicer A, Remohí J, Serra V. First trimester biochemical screening for Down's syndrome in singleton pregnancies conceived by assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2005;20:2623.
9. Bersinger N. A, Wunder D, Vanderlick F, Chanson A, Pescia G, Janecek P, Boillat E. and Birkhauser M. H. Maternal serum levels of placental proteins after in vitro fertilization and their implications for prenatal screening. *Prenat Diag*, 2004; 24:471-477.
10. Blondel B, Kogan MD, Alexander GR, Dattani N, Kramer MS, Macfarlane A et al. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birth weight: an international study. *Am J Public Health*. 2002; 92: 1323-30.
11. Briceño PC, Briceño SL. Embarazo gemelar en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2004; 64: 3-14.
12. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaidis KH. Maternal serum pregnancy associated placental protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;84:918-22.
13. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, Bersinger NA, Nicolaidis KH. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:1227-32.
14. Cabero L, Hernández-Andrade E. La evidencia que supera la rutina. *Folia Clinic Obst Ginec* 2004; 48: 4-5.
15. Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1983; 14: 347-56.
16. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E et al. Prevalence, problems and preterm births. *Am J Obstet Ginecol* 2010; 203: 305-315.
17. Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Growth abnormalities and multiple gestations. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 206-12.
18. Creinin M. Conjoined twins. En: Keith LG, Papiernik E, Keith DM, Luke B, editors. *Multiple pregnancy*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing; 1995: 93-112.
19. Cuckle H, Maymon R. Down syndrome risk calculation for a twin fetus taking account of the nuchal translucency in the co-twin. *Prenat Diagn* 2010; 30: 827-833.
20. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ et al. *Williams Obstetrics*. 20th ed. Stanford: Appleton y Lange; 1997.
21. Delgado-Becerra A, Morales-Barquet DA. *Perinatol Reprod Hum* 2013; 27 (3): 153-160
22. Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:417-26.
23. Engels M.A, Kooij M, Schats R, Twisk J.W, Blankenstein M.A. and van Vugt J.M. First-trimester serum marker distribution in singleton pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenat Diagn* 2010,30. 372-7.
24. Geipel A, Gembruch U. and Berg C. Are first-trimester screening markers altered in assisted reproductive technologies pregnancies? *Curr Opin Obstet Gynecol*,2011,23:183-189.
25. Ghisoni L, Ferrazzi E, Castagna C, Levi Setti PE, Masini AC, Pigni A. Prenatal diagnosis

- after ART success: the role of early combined screening tests in counselling pregnant patients. *Placenta*. 2003;24(Suppl B):S99—103.
26. Gil M. et al (2014) Cell-Free DNA Analysis for Trisomy Risk Assessment in First-Trimester Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:204–211.
27. Goncè A, Borrell A, Fortuny A, Martínez MA, Mercadé I, Cararach V. and Vanrell JA. First-trimester screening for trisomy 21 in twins pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *PrenatDiagn*, 2005,25:1156-61
28. Goncè A, Borrell A, Casals E, Steinvarcel F, Serés A, Cararach V, Gratacós A. Cribado de aneuploidía en gestación gemelar: resultados de la aplicació n del test combinado. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51:577—85.
29. Goncè A, Boguña JM, Marimon E, Muñoz M, Palacio M, Martínez JM, Gratacós E. *Protocolos Medicina Maternofetal Servei de Medicina Maternofetal – icgon – Hospital Clínic Barcelona*. Revisió n 30/01/2015.
30. Gratacós JM., E. *protocolos medicina maternofetal servei de medicina maternofetal – icgon – hospital clínic barcelona*. Revisió n 30/01/2015. https://www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia__fetal/gestacionmultiple.pdf
31. Grömminger S. et al (2014) Fetal Aneuploidy Detection by Cell-Free DNA Sequencing for Multiple Pregnancies and Quality Issues with Vanishing Twins. *J. Clin. Med.*, 3(3), 679-692.
32. Hovorakova M, Petercova R, Likovsky Z, Peterka M. A case of conjoined twin's cephalothoracopagus janiceps disymmetrus. *Reprod Toxicol*. 2008; 26: 178-182.
33. Illumina publication "Accurate Aneuploidy Detection in Twin Pregnancies using the SAFER Algorithm" 2015
34. Juez G., Winter A., Rojas P., Toro Ana: Curvas de crecimiento intrauterino normal en gemelos. *Rev Latin Perinat*. (2013)16:21
35. Kocum CC, Harrigan JT, Canterino JC, Feld SM, Fernández CO. Chanings trends in patiente decisions concerning genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1.018-1.020.
36. Lambert-Messerlian G, Dugoff L, Vidaver J, Canick JA, Malone FD, Ball RH, Comstock CH, et al. First- and second-trimester Down syndrome screening markers in pregnancies achieved through assisted reproductive technologies (ART): a FASTER trial study. *Prenat Diagn*. 2006;26:672.
37. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM et al. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 195:(3)863-7
38. Leung TY, Chan LW et al. First trimestre combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcom of 10.000 cases . *J Mater Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 300-304.
39. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, et al. Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monochorionic biamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:587.1-8.
40. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:511.e1-511.e7.
41. Liao A.W, Heath V, Kametas N, Spencer K. and Nicolaidis K.H. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achived by assisted reproduction. *Huma Reprod*,2001,vol 16,nº7,pp 1501-04.

-
42. Linskens I.H, Spreeuwenberg M.D, Blankenstein M.A and Vugt J.M. Early first-trimester free β hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn* 2009;29,74-78.
 43. Lozano JM, Sellers F, Orozco D, Fabregat A, et al. Cribado cromosómico del primer trimestre. Resultados en gestaciones tras reproducción asistida. *Prog Obstet Ginecol*. 2011;54(4):162—167.
 44. Madsen HN, Ball S, Wright D, Tørring N, Petersen OB, Nicolaides KH, Spencer K.: A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 38-47
 45. Martín I, López H. Cribado Prenatal de Anomalías Congénitas. *Ed Cont Lab Clín* 2007;11:9-18.
 46. Matías A, Montenegro N, Blickstein I. Down síndrome screening in multiple pregnancies. *Obstet Ginecol Clin North Am*. 2005; 32: 81-86.
 47. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-894.
 48. Milunsky AL, Atkins L, Littlefield JW. Amniocentesis for prenatal genetic studies. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 104-108.
 49. Molina FS. Métodos de cribado de aneuploidías en diagnóstico prenatal. *Diagn Prenat*. 2011;22(3):92–96.
 50. Moise, KJ, Johnson A. Management of twin-twin transfusion syndrome. En: UpToDate. Levine D, Wilkins-Haug L (ed), UpToDate, 2011.
 51. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:45–67.
 52. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-321.
 53. Nikolaides K. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks *Prenatal Diagn* 2011; 31: 7-15.
 54. Nicolaides KH, Orlando F. La ecografía de las 11-13+6 semanas. The Fetal Medicine Foundation. <http://www.fetalmedicine.com>
 55. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, et al. The pregnancy and long term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:494.e1-494.
 56. Paim N., Machado S., Romero C., Mauad F.: Restricción del crecimiento intrauterino en gemelares. *Rev Latin Perinat*. (2016) 19:48
 57. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers. *Prenat Diagn* 2012 Oct;32(10):927-32.
 58. Ramos-Corpas DJ, Santiago JC, Gallo M, Bajo, JM. Cribado combinado del síndrome de Down: validación del riesgo estimado por Fetaltest. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(3):133-7,
 59. Ramos-Corpas D. Método de cálculo del riesgo empleado por Fetal Test V3.1. <http://fetaltest.com/cgi-bin/ftestV4bases.cgi>
 60. Rangel H. Embarazo y parto múltiples. En: Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E. *Obstetricia y*
-

- medicina materno-fetal. Madrid: Médica Panamericana; 2007: 635-641.
61. Resta G. Changing demographics of advance maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence on Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A*. 2005; 133: 31-36.
 62. Sa R. Retardo del crecimiento en gestación gemelar. *Rev. Latin Perinat*. (2013) 16:137
 63. Saddler TW Langman. *Embriología Médica*. 7ª ed. Bs As. Edit Panamericana 1996.
 64. Santos J., Reyna Villasmil E., Torres D.: Utilidad de ultrasonidos en gemelares. *Rev Latin Perinat*. (2016) 19:117
 65. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203-7
 66. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides K H. The lambda sign at 10-14 weeks gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421-423
 67. Snijders R, Johnson S, Sebire N, Noble P, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 216-26.
 68. Snidiers RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10:356-367.
 69. Snidiers RJ, Sundberg K, Holzgrave W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age-and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-170.
 70. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998;351:343-6
 71. SOGC Consensus Statement: Management of Twin Pregnancies (Part 1). *J Soc Obstet Gynaecol Can* 2000;22(7):519-29.
 72. Spencer R. Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 941-944
 73. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free B-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn*. 2000;20:9.
 74. Spencer K, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynecol*. 2003;110:281-6.
 75. Spencer K, Kagan K. and Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2008;28:49-52
 76. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. SOGC Genetics Committee; CCMG Committee en Prenatal Diagnosis; SOGC Diagnostic Imaging Committee: Prenatal screening for fetal aneuploidy. SOGC Clinical Practice Guideline. No. 187. February 2007. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 146-79.
 77. Torres-Torres C, Pérez-Borbón G, Benavides-Serralde JA, Guzmán-Huerta ME, Hernández-Andrade E. Prevalencia y complicaciones del embarazo gemelar monocorial biamniótico. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;
 78. Urbano J, Martinez JM, Eixarcha E, Crispia F, Puerto B, Gratacós E. Complicaciones del embarazo gemelar monocorial: claves para el diagnóstico y tratamiento. *Diagn Prenat*. 2012; 2

IMPORTANCIA DEL DIAGNOSTICO TEMPRANO EN LA CORIONICIDAD GEMELAR

Dr. Francisco Mauad, filho ¹

Dr. Augusto Benedeti ²

Facultad de Tecnología en Salud, Ribeirao Preto. (FATESA) Universidad de Sao Paulo. Brasil.

1. Médico. Director Facultad de Tecnología en Salud, Profesor, Facultad Medicina Ribeirão Preto - USP.

2. Médico. Profesor Asistente de FATESA, Maestro en Ginecología y Obstetricia.

INTRODUCCION

Las gestaciones gemelares ocurren en aproximadamente 1 a 3% de todos los embarazos, siendo 2/3 dicigóticos y 1/3 monocigóticos. De los monocigóticos 1/3 son dicoriónicos y el 65% son monocigóticos diamnióticos y más raramente son monocigóticos monoamnióticos. Los embarazos monociticos presentan una incidencia constante de 1: 250 gestaciones, a diferencia de la gestación dicoriónica que es influenciada por factores como la raza, la herencia, la edad materna, la paridad y la fertilización.

En las gestaciones gemelares monocoriónicas, las anomalías congénitas, restricción de crecimiento selectivo, óbito fetal y mortalidad perinatal son mayores que en las dicoriónicas. También presentan patologías propias como síndrome de transfusión feto-fetal, secuencia anemia policitemia (TAPS), perfusión arterial reversa o acardia (TRAP) lo que contribuye al aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal. La incidencia de malformaciones congénitas está considerablemente aumentada en gestaciones múltiples comparada a gestaciones únicas.

Otra correlación importante es en cuanto a la cigocidad. La gestación monocigótica ocurre de forma aleatoria, resultante de un retraso en la división celular, asociada a factores nutricionales, hipóxicos o a alguna otra alteración y en algunos casos, origina también la placentación monocoriónica. Esta hipótesis puede explicar la alta incidencia de malformaciones congénitas en gemelos monocigóticos, ya que este tipo de gestación es resultado de un evento teratogénico, más frecuente que en gestaciones únicas o dicigóticas.

La placentación monocorónica implica un ambiente menos favorable para el desarrollo del feto. Los gemelos monocoriónicos diamnióticos tienen riesgos aumentados, cuando se comparan a gemelos dicigóticos, siendo la mortalidad perinatal del 26% contra el 9%, respectivamente. Las gestaciones monocorónicas monoamnióticas (MCMA) registran una mortalidad del 50%, por consiguiente la determinación sonográfica prenatal de la corionicidad en el primer trimestre de la gestación, es la mejor oportunidad para establecer su diagnóstico y conducta. En la gestación dicoriónica diamniótica cada saco gestacional contiene un feto, de modo que el contacto entre los dos sacos forma una membrana espesa, cuya unión con la placenta constituye el signo de lambda. En las gestaciones monocoriónicas diamnióticas la membrana es fina, compuesta por sólo dos capas de amnios, formando un ángulo de 90 ° en forma de T con la placenta, lo que da lugar al signo de T. En las gestaciones monocoriónicas monoamnióticas, no existe membrana.

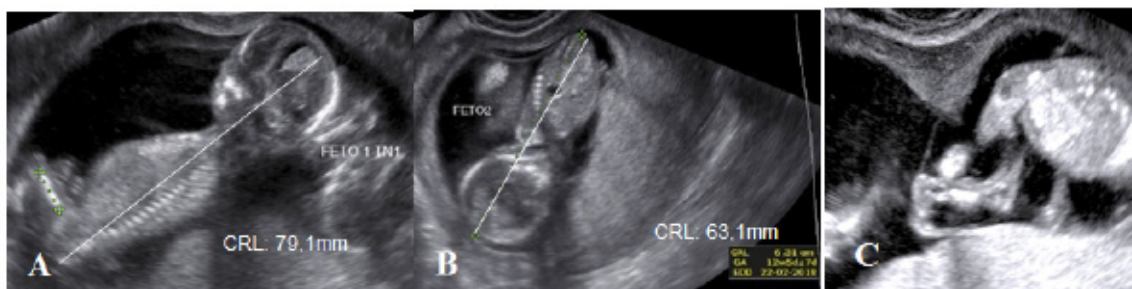
La definición de la corionicidad también es importante para la planificación de las conductas de gestaciones gemelares complicadas por alteraciones del crecimiento y anomalías congénitas discordantes. Los gemelos unidos, transfusión feto-fetal, secuencia TRAP (gemelo acárdico), son algunas de las complicaciones exclusivas de las gestaciones monocoriónicas. Por ésta razón, la Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) en 2016 realizó la siguiente recomendación: “La corionicidad debe ser determinada antes de 13 semanas de gestación + 6 días, identificando el espesor de la membrana amniótica en el lugar de su inserción placentaria, lo que establece el signo de T o el de lambda, y el número de masas placentarias. Una imagen ultrasonográfica que demuestra la corionicidad debe mantenerse almacenada para referencia futura (Grado de recomendación: D). Si no es posible determinar la corionicidad por ultrasonografía transabdominal o transvaginal en el examen de rutina, una segunda opinión debe ser buscada en un centro de referencia terciario. En el momento en que se determina la corionicidad, la característica del amnios también debe ser determinada y documentada. Las gestaciones gemelares MCMA deben referirse a un centro terciario con experiencia en su manejo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 33 años, casada, blanca, primigesta. La primera consulta de prenatal el día 05/08/2017. Fecha de la última menstruación 09/05/2017, tiempo de amenorrea de 12 semanas y 3 días, se presentaba peso 56,400 kg, pulso 86bpm, Presión Arterial 100 / 70mmhg, saturación de oxígeno del 96% en aire ambiente. En esa ocasión se realizó la primera ultrasonografía que mostraba gestación gemelar, feto 1 con longitud cabeza-nalga (CCN) de 79,1mm, translucencia nual (TN) 1,8mm, diámetro biparietal (DPB) 2,7cm, circunferencia craneal (CC) 8,58 cm, circunferencia abdominal (CA) 6,8 cm y frecuencia cardíaca fetal (FCF) 150 bpm; y feto 2 con CCN de 63,1mm, TN 1,8mm, DPB 2,3 cm, CC de 8,2 cm, CA 5,0 cm y FCF 159 bpm. Análisis del estudio Doppler de las arterias uterinas con valores a la derecha, pico de velocidad sistólica (VS) de 66 cm / s, Índice de pulsatilidad (IP) 1,15; a la izquierda, VS 73,12cm / s, IP 2,39.

FIGURA 1

Figura 1. A. Longitud corona rabadilla, feto 1, B. Longitud corona rabadilla, feto 2
C. Placenta con señal T

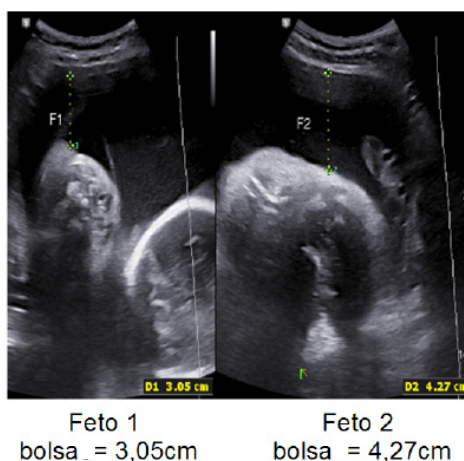


Feto 1

Feto 2

Placenta Signo T

Placentación con signo T, caracterizando gestación monocoriónica diamniótica (fig 1C). El programa de seguimiento de la Fetal Medicine Foundation (FMF) según el análisis Doppler velocimétrico de las arterias uterinas mostró riesgo aumentado para la restricción del crecimiento fetal y se inició 150 mg de AAS. En el seguimiento del prenatal, como se recomienda por la International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), se realizó ultrasonografía cada 2 semanas, y del primer examen hasta el último, el feto 1 mantuvo el peso estimado igual o mayor que el 25% del peso del feto 2. También se observó que durante todo el seguimiento ultrasonográfico, la medida del líquido amniótico a través de la técnica de la mayor bolsa, se mostró dentro del rango de normalidad ($VR > 2\text{cm}$ y $< 8\text{cm}$).



**Figura 2. Valores de bolsa mayor de líquido amniótico de cada feto.
Feto 1: Bolsa menor 3.05cms Feto 2: Bolsa mayor 4.27 cms**

En la 22^a semana la longitud del cuello uterino era 21mm y se inició la prescripción de progesterona 200 mg vía vaginal. Considerando que en la gestación gemelar existe un mayor riesgo de prematuridad, a partir de la 16^a semana gestacional la paciente recibió la terapia de corticoides para la maduración pulmonar fetal. En el día 31/8/2017, con 22 semanas de edad gestacional se realizó ultrasonografía para estudio morfológico que detectó como única alteración la arteria umbilical única en el feto 2. Se incluyó seguimiento del corazón, en ambos. A partir de la 28^a semana gestacional se realizó estudio Doppler de la arteria umbilical, conducto venoso y arteria cerebral media, que siempre estuvieron dentro de la normalidad. Paciente en 29/01/2018, en la 32^a semana gestacional entró en trabajo de parto con bolsa rota, el feto 1 se presentaba pélvico y feto 2 cefálico. El cuello tenía 3 cm de dilatación y estaba fino. Se decidió realizar cesárea, obteniendo feto 1 con peso de 1.685 g (adecuado para edad gestacional AIG), y feto 2 con 1.200g (pequeño para edad gestacional PIG) con atresia de esófago, fístula traqueo-esofágica y agenesia del pulgar de la mano derecha.

Durante el seguimiento neonatal, el feto 1 desarrolló síndrome de membrana hialina leve y se dio el alta en buenas condiciones clínicas después de 20 días del nacimiento. El feto 2 fue sometido a gastrostomía y corrección de fístula traqueo-esofágica, hubo dehiscencia del sitio

quirúrgico, presentó neumonía por aspiración, septicemia, y muerte en el día 39 de vida.

COMENTARIOS

La placentación debe ser estudiada entre las 11 y 13 semanas de gestación, en la que se debe buscar la presencia de la señal ultrasonográfica de T, que es indicativa de gestación monocoriónica / diamniótica. La guía de la ISUOG sobre determinación de corionicidad y amniocidad de la gestación múltiple, publicada en 2016, relata que el espesor de la membrana amniótica en su inserción placentaria es lo que define su corioniocidad, caracterizando dicorionicidad o monocorionicidad, además de identificar la amniocidad (diamniótica o monoamniótica). Embriológicamente, la determinación de la corionicidad y amniocidad en los embarazos monocigóticos se da por el tiempo transcurrido desde la fecundación hasta el momento de división del huevo. En el caso de la fecundación, monocoriónica y diamniótica entre 4 y 8 días y monocorónica monoamniótica entre 8 y 12 días, después de la gemelaridad imperfecta. Se sabe que en las gestaciones monocigóticas el 33% son dicógenicas y diamnióticas, y éstas representan el 10% de todas las gestaciones dicógenicas. Las gestaciones monocoriónicas y diamnióticas son el 65% de los casos de monocigóticas, y más raras son las monocoriónicas y monoamnióticas.

Otra importancia de la ultrasonografía del primer trimestre es la datación de la gestación. Cuando se cuenta con fetos con CCN diferentes, de acuerdo con la recomendación de la ISUOG, se debe determinar la edad gestacional cuando CCN está entre 45 y 84mm, esto es entre 11 semanas y 13 semanas y 6 días. En estos casos la CCN mayor entre los dos fetos es la que debe ser utilizada para estimar la edad gestacional (grado de evidencia C). La Fetal Medicine Foundation, recomienda que cuando la diferencia entre los CCN es mayor o igual al 15% se debe evaluar malformación fetal. Se debe tener también en cuenta, que cuando en la evolución del prenatal, la diferencia de los pesos estimados entre los fetos es mayor que el 20%, se debe sospechar el síndrome de la transfusión feto-fetal (STFF), o restricción de crecimiento selectiva. De acuerdo con los trabajos publicados por Otaño, 2008, para caracterizar la STFF es necesaria la diferencia de líquido amniótico, estableciendo oligoamnios en el feto donante y polihidramnios en el feto receptor.

La otra posibilidad diagnóstica es la restricción de crecimiento selectiva. Sin embargo, para señalar una restricción de crecimiento al estudio de Doppler de las arterias cerebrales media y umbilical, se necesitaría que se registren resultados alterados. No hay que tener en cuenta que hubo cambios en la cigocitosis.

En las publicaciones descritas por Margotto et al, 2013, los gemelos dicigóticos tienen tasas iguales, o un poco mayor de malformaciones congénitas cuando se comparan con las de gestaciones únicas, y que la aparición de malformaciones congénitas tiene un significado de asociación con cigocidad y no con la placentación.

Los defectos precoces adquiridos en las gestaciones monocigóticas ocurren en la morfogénesis y su etiología es atribuida al propio proceso de gemelaridad monocigótica. Una vez que la división de los blastocistos no se considera un evento normal, la gemelaridad monocigótica debe

considerarse una malformación congénita (Margotto et al, 2013).

En gemelos monocigóticos, la interrupción de la secuencia normal de eventos del desarrollo hace que estos fetos sean más sensibles a factores ambientales, cuyo potencial teratogénico es extremadamente bajo en gestaciones de embrión único, pudiendo darse alteraciones de tubo neural, digestivas, cardíacas, entre otras, por lo que la gemelaridad debe ser considerada una gestación de alto riesgo. En cuanto a la corionicidad, por presentar pronósticos diferentes, la evaluación ecográfica durante la gestación de acuerdo con ISUOG es distinta para la gestación dicorionica, que para la monocoriónica, ya que en la gestación gemelar dicoriónica, durante el estudio ecográfico entre 11 a 14 semanas, debe determinarse ya la datación, corionicidad y rastreo de trisomía 21. Entre las 20 a 22 semanas, debe registrarse la anatomía detallada, biometría, cantidad de líquido amniótico y longitud del cuello uterino. Después de este período se recomiendan exámenes cada 4 semanas (24 a 26, 28 a 30, 32 a 34 y 36 a 37) evaluación del crecimiento fetal, cantidad de líquido amniótico y Doppler fetal

En cuanto a la gestación gemelar monocoriónica, entre 11 a 14 semanas se debe evaluar la datación, corionicidad y rastreo de trisomía 21. Los exámenes se deben repetir entre las 16 y 18 semanas para evaluar crecimiento fetal, cantidad de líquido amniótico y Doppler de la arteria umbilical. Posteriormente se deben realizar exámenes cada 2 semanas (20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34 y 36), evaluar crecimiento fetal, cantidad de líquido amniótico, Doppler de las arterias umbilical y cerebral media. Estos criterios reflejan la importancia y los cuidados en el seguimiento en relación a la corionicidad de la gemelaridad. Se concluye que la importancia en la determinación de la amniocidad y corionicidad se da por la mayor morbilidad y mortalidad en las gestaciones monocoriónicas. Una vez que la división del blastocisto no se considera un evento normal, la gemelaridad monozigótica en sí debe ser considerada como malformación congénita, ya que interrumpe la secuencia normal de eventos del desarrollo, dejando estos fetos más sensibles a factores ambientales, de allí la importancia en definir la corionicidad en la gestación gemelar y reforzar el papel de la ultrasonografía en el primer trimestre.

BIBLIOGRAFIA

1. Manso P. et al, Corionicidade e complicações perinatais na gravidez gemelar. Acta Med Port. 2011; 24(5):695-698
 2. Brizot et al, Malformações em gestação múltipla. RBGO - v. 22, nº 8, 2000; 511-517.
 3. Wenstrom KD, Gall SA. Incidence, morbidity and mortality, and diagnosis of twin gestations. Clin Perinatol 1988; 15:1-11.
 4. Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins. Semin Perinatol 1986; 10:50-64.
 5. Kohl SG, Casey G. Twin gestation. Mt Sinai J Med 1975; 42:523-39.
 6. Burke MS. Single fetal demise in twin gestation. Clin Obstet Gynecol 1990; 33:69-78
 7. ISUOG.org.Recomendações Práticas ISUOG: papel da ultrasonografia nas gestações múltiplas.
 8. Margotto et al. Gemelaridade – Uma abordagem para o neonatologista.En: Assistência ao recém-nascido de risco, ESCS, Brasília, 3a Edição, 2013
-

-
9. Mauad-F. filho, et al, Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia Guia Prático. Revinter, 2010.
 10. Otaño, Let al. Boletín de Medicina Fetal, 2008:3:1
-

CONTROL DE CALIDAD EN EL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDÍAS

Dra. Carmina Comas

Jefe de Servicio de Obstetricia, Hospital Germans Trias, Badalona (Barcelona), España
Barcelona. España

INTRODUCCIÓN

Un aspecto esencial e imprescindible de los programas de cribado prenatal es el control de calidad. En este sentido, contrariamente a lo que ocurre en el ámbito del laboratorio clínico, donde las pruebas analíticas están sometidas a estrictos controles de calidad para determinar y confirmar su fiabilidad (1,2,3) en el campo de la medicina fetal y más concretamente en el ámbito de la ecografía prenatal, el concepto de evaluación de la calidad y la certificación sólo recientemente ha sido objeto de interés (1,4-8).

Los esfuerzos en el control de calidad del cribado prenatal de aneuploidías deben incluir indicadores más fiables y realistas que la tasa de detección. En este artículo se revisa el control de calidad en el ámbito del cribado prenatal de aneuploidías, se proporciona información relevante en relación al cálculo de riesgo, se proponen estrategias y recomendaciones para mejorar la fiabilidad del cribado y por último se presentan datos sobre la experiencia propia.

I. CONTROL DE CALIDAD EN EL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDIAS

La importancia de la ecografía de 11-14 semanas viene dada por las repercusiones clínicas que su resultado conlleva. La evaluación de los marcadores ecográficos durante este periodo gestacional permite individualizar el riesgo de cromosomopatía, malformaciones estructurales, patología sindrómica y resultado perinatal adverso, con las implicaciones de cara al seguimiento y manejo de cada caso (indicación de técnica invasiva de diagnóstico prenatal, seguimiento ecográficos y fluxométrico estricto, monitorización de la longitud cervical, etc.). El cribado combinado temprano es el método más efectivo en la detección del síndrome de Down (SD). Incluye la determinación de parámetros bioquímicos (la fracción beta libre de la hormona coriónica - β hCG- y la proteína plasmática A del embarazo -PAPP-A-), que se basan en técnicas de laboratorio automatizadas y estandarizadas, y la medición ecográfica de marcadores como la translucencia nucal (TN), medición manual, operador-dependiente y con controles de calidad recientemente establecidos, ambas en un período gestacional óptimo.

El abordaje del control de calidad del cribado prenatal de aneuploidías puede realizarse desde diversos enfoques complementarios. Es posible establecer un control de las mediciones interno (análisis de una o más muestras control, de valores conocidos, utilizadas al mismo tiempo y en paralelo con las muestras de los pacientes, evaluando la precisión del sistema analítico) o externo (distribución por medio de una entidad independiente de un material de control a un conjunto de entidades participantes), en base a una evaluación cualitativa o cuantitativa y todo ello de forma voluntaria (como ocurre en nuestro medio) u obligatoria (aceptada en diferentes

países).

Por otro lado, es posible establecer un control epidemiológico de la calidad del cribado con indicadores poblacionales (como la distribución de las edades maternas), indicadores de resultados (como la distribución de las medianas) o de ambos (como la tasa de detección). Sólo este control epidemiológico asegura un control de calidad óptimo, que además permite la automatización de sus indicadores de forma simple, que podrán compararse entre laboratorios, centros o con los datos esperados según modelos matemáticos. Para efectuar dicho control es necesario el mantenimiento de una base de datos central que permita generar una serie de informes estandarizados sobre el desarrollo del programa, tanto a nivel global como individualizado. El objetivo final del cribado es obtener una óptima tasa de detección (TD) y tasa de falsos positivos (TFP), sin alejarse de los estándares. Sin embargo, ninguno de ellos constituye un óptimo control de calidad del programa de cribado, dada la baja prevalencia de la condición que se está intentando detectar junto con la necesidad de un seguimiento perinatal completo de toda la población cribada. De ahí la importancia de monitorizar otros indicadores de calidad, más fiables, realistas y de aplicación individualizada. Los más relevantes son: índice de resultados positivos (IRP, similar a la TFP pero no requiere el seguimiento de los casos), valores de media y desviación estándar (DE) (si es una distribución paramétrica, distribuyéndose normalmente), medianas (si es una distribución no paramétrica como los múltiplos de la mediana –MoM–), valores delta (valor medido menos el esperado), valores Z (valor medido menos esperado y dividido por la DE), y la desviación estándar del log 10 MoM (evalúa el grado de dispersión de las mediciones). El control de calidad es óptimo cuando se mantienen medianas de MoM alrededor de 1.0, con desviaciones inferiores al 10%, y DE log10 entre los percentiles 10 i 90 de la distribución de la DE en diferentes poblaciones. En caso de no cumplirse, se recomiendan medidas correctoras o utilizar curvas propias de cada centro y/o operador.

II. INFORMACIÓN RELEVANTE EN EL CÁLCULO DE RIESGO

El cálculo del índice de riesgo de aneuploidías (trisomías 21, 18 y 13) requiere de una información necesaria para la correcta interpretación de los resultados. Algunos datos son imprescindibles (edad materna, edad gestacional, etc.), mientras otros son recomendables al mejorar la fiabilidad de la estimación del cálculo (peso materno, etnia, hábito tabáquico, etc.). Esta información se refleja en los siguientes datos:

- Antecedentes de Riesgo (Background risk): Corresponde al riesgo basal de la gestante, condicionado por su edad, la edad gestacional en la que se interpreta el riesgo y la historia familiar.

- * Edad materna: La mayoría de las aneuploidías presentan una prevalencia, en el momento del parto, directamente proporcional a la edad materna en este momento. A partir del metaanálisis de Cuckle (9) pudo establecerse el riesgo específico de trisomía 21 para la edad materna para cada año concreto de ésta, entre los 18 y los 50 años. La ecuación obtenida a partir de estos datos se utiliza en la mayoría de los programas informáticos destinados al cálculo del riesgo de SD y otras aneuploidías. La ecuación que representa la información del metaanálisis de Cuckle, Wald y Thompson (9) es la siguiente: $\text{probabilidad} = 0,000627 + \text{EXP} \{-16,2395 + [0,286 \times (\text{edad} - 0,5)]\}$ y el Riesgo = $1 \text{ entre } (1 - \text{probabilidad}) / \text{probabilidad}$. A partir de esta ecuación, con

el conocimiento de la edad de la gestante, se determina el denominado “Riesgo a priori para la edad materna en el momento del parto”.

*Edad gestacional: Actualmente es preferible utilizar la datación ecográfica para el cálculo de la edad gestacional, siendo la medición de la longitud cráneo-nalga, crown-rump-length (CRL) el parámetro biométrico de elección. Aunque no hay consenso sobre la ecuación a utilizar para la conversión de CRL a edad gestacional, la mayoría de programas emplea las fórmulas de Robinson y Fleming 1975¹⁰ o su actualización inglesa BMUS.

*Historia familiar de SD: Después de una gestación con SD, el riesgo de recurrencia, específica del cromosoma, es 0,6% mayor que el riesgo de base (background risk). En realidad, el riesgo de recurrencia es mayor sólo en un 5% de las parejas (a causa de mosaicismo germinal o defecto genético que interfiere con el proceso normal de disyunción).

•Parámetros ecográficos: Los parámetros ecográficos son la medición del CRL y el grosor de la translucencia nucal (TN). Se han descrito y publicado numerosas curvas de normalidad para ambos parámetros en función de la edad gestacional, aunque las curvas de referencia más habituales son las publicadas por Robinson y Fleming para la datación de la edad gestacional a partir del CRL₁₀ y las curvas de TN del grupo de Nicolaides (11-14).

•Marcadores bioquímicos: En primer trimestre se analiza la concentración sérica materna de PAPP-A y β -hCG en múltiplos de la mediana (MoM), lo que implica disponer de las medianas de cada marcador, calculadas a partir de una muestra suficientemente amplia de gestantes no portadoras de fetos aneuploides para cada momento de la gestación en el que habitualmente se determinan. Es recomendable que las muestras se obtengan por el propio centro para evitar diferencias metodológicas o poblacionales. Es muy importante que cada laboratorio calcule sus propias medianas, para cada semana de gestación, para cada marcador y para la población que habitualmente atiende, y que éstas sean periódicamente actualizadas. Las medianas deben calcularse a partir de un mínimo de 100 muestras, para cada semana de gestación, en el intervalo semanal habitual en cada tipo de cribado. Con estos valores de medianas, y ponderando por el número de determinaciones disponibles en cada semana, se obtiene una curva de regresión que se expresa matemáticamente mediante funciones polinómicas de segundo, tercer o cuarto grado, con o sin transformaciones logarítmicas, exponenciales, etc. según el comportamiento de cada marcador. Finalmente, los valores de los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana estimada a partir de la función polinómica de regresión (ecuación) para la edad gestacional (expresada en días para los marcadores bioquímicos) y según la longitud del feto (CRL, expresado en milímetros).

•Peso materno: Los niveles de los parámetros analíticos en suero materno dependen de la cantidad producida en origen pero también del volumen de suero en el cual se diluyen y éste, a su vez, es proporcional al peso materno. Al mismo tiempo la cantidad producida en origen, el feto o la placenta, también depende de si sus precursores son de origen fetal o materno. Cuando los precursores son de origen materno la influencia del peso de la madre es pequeña, como en el caso

del Estriol (uE3), mientras que sucede todo lo contrario para la PAPP-A, donde el peso materno es decisivo. Así, una adecuada corrección para el peso materno debe tener en cuenta todos estos factores, deberá aplicarse en primer lugar y será diferente para cada marcador. La corrección por peso mejora discretamente los resultados del cribado para las trisomías 21 y 18. Se recomienda utilizar las fórmulas de corrección por peso proporcionadas comercialmente hasta disponer de fórmulas propias.

- Número de fetos: En gestaciones únicas, el cribado del primer trimestre usando la medición de la TN junto con la fracción libre de la β hCG y PAPP-A ha mostrado que para una TFP del 5% se identifica un 90% de los casos de SD. En la gestación gemelar, la TN y la bioquímica también se pueden combinar para conseguir una tasa de detección de un 80%15, a una misma especificidad, aunque en gestaciones gemelares debe modificarse el valor de los MoM de los parámetros bioquímicos por un factor de corrección propio de cada marcador. Además, en un estudio publicado por Spencer y cols.(16) se confirmó por primera vez que la PAPP-A muestra una distribución más baja en gemelos monocoriales que en bicoriales, por lo que el riesgo individual específico para cada paciente mejorará si introducimos un factor de corrección según corionicidad.

- Covariables: Además de la corrección previa para el peso de la gestante, los MoM de los marcadores bioquímicos deben ser corregidos para las características propias de cada gestante, como mínimo, en lo relativo a raza, consumo de tabaco y diabetes insulino dependiente, a partir de los factores de corrección calculados por el propio centro para su población habitual. Existen publicados factores de corrección para otras covariables (metrorragias en el transcurso de la gestación, paridad de la gestante, la consecución del embarazo mediante técnicas de reproducción asistida, el sexo del feto, etc.) que afectan la concentración sérica de algunos marcadores bioquímicos, pero su influencia sobre ella es mucho menor.

- Método de concepción: Recientemente se ha descrito una asociación entre la concentración de los marcadores bioquímicos de SD y el método de concepción. Aunque todavía no hay un consenso general, se ha descrito una mayor TFP en las gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida (incluyendo la estimulación de la ovulación), debidos a una menor concentración de PAPP-A y mayor concentración de β hCG, por lo que se recomienda incluir este dato en el cálculo del índice de riesgo (17).

- Letalidad intrauterina: En general, el riesgo a priori para la edad materna se expresa como el que presenta la paciente “a término”, es decir en el momento del parto. Pero este riesgo puede expresarse en el momento del cribado, ya sea en el primer o segundo trimestre de la gestación. Para ello debe tenerse en cuenta la “letalidad intrauterina”, es decir la mortalidad intrauterina espontánea que se produce durante toda la gestación, que es específica de cada aneuploidía y que ha sido calculada mediante la observación de la diferencia entre las aneuploidías observadas y las esperadas en base a la distribución de edades de las progenitoras o mediante el seguimiento de gestaciones con una aneuploidía diagnosticada y que han declinado la interrupción del embarazo. Así, la corrección según la letalidad intrauterina debe aplicarse cuando se desea expresar

el riesgo para una determinada aneuploidía en el momento del cribado.

•Elección del nivel de corte: La elección dicotómica de un punto de corte en el índice de riesgo nos permite diferenciar los cribados en dos grupos: los de riesgo positivo (o alto riesgo) y los de riesgo negativo (o bajo riesgo). El nivel de corte, es decir el riesgo a partir del cual se ofrecerá y recomendará la práctica de una técnica invasiva confirmatoria de diagnóstico, es una decisión arbitraria que depende de criterios personales y de su costo económico. Así, en los sistemas con financiación pública de los recursos materiales que se puedan invertir para el diagnóstico prenatal de las aneuploidías, es frecuente asumir un dintel de corte entre 1/250 y 1/270. En el caso de la medicina privada, será su personal percepción del riesgo la que establezca el nivel del mismo que está dispuesto a aceptar y a partir del cual, se practicará la prueba confirmatoria. No obstante, existen unos márgenes relativamente estrechos para los que la sensibilidad y la TFP son óptimas y a partir de los cuales, para obtener pequeños aumentos en la capacidad de detección son necesarios importantes incrementos en la TFP (con la consecuente elevación de los costos, procedimientos invasivos innecesarios, pérdidas fetales, morbilidad y ansiedad materna, etc.).

III. ¿COMO MEJORAR LA FIABILIDAD DEL CRIBADO PRENATAL DE ANEUPLOIDIAS? RECOMENDACIONES GENERALES

En relación a la exploración ecográfica y a los parámetros ecográficos biométricos, se recomienda emplear ecógrafos de alta resolución, una adecuada formación de los ecografistas, efectuar controles cualitativos y controles epidemiológicos periódicos.

Desde una perspectiva histórica, el programa de certificación y acreditación de la medición de la TN liderado por la Fetal Medicine Foundation (Reino Unido) representa el proceso de control de calidad pionero y de mayor experiencia en ese campo (11- 13,18). Recientemente, en el ámbito geográfico americano, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal ha creado un programa similar (NTQR Nuchal Translucency Quality Review) (19). A pesar de sus objetivos comunes, estos dos programas difieren en su enfoque de control de calidad. La FMF ha tenido una evaluación continua y su proceso de recertificación tiene una experiencia de casi una década, mientras que el NTQR, en virtud de su historia más corta, aún está desarrollando su programa de seguimiento continuo y evaluación.

En relación al control de calidad cualitativo (valoración cualitativa de las imágenes, cualificación de las imágenes mediante scores, etc.), sus métodos requieren tiempo y su aplicación a gran escala suele ser excesivamente costosa (4,20,21). Es por ello que en la práctica clínica, la mayoría de trabajos realizados en control de calidad en cribado prenatal se fundamentan en análisis cuantitativos (4-7,21-23.)

En relación al control epidemiológico, los indicadores más empleados son la tasa de detección, el índice de resultados positivos, la mediana de los MoM, los valores delta y z-scores. Las ventajas de la evaluación epidemiológica cuantitativa son su relativa simplicidad y su potencial para la automatización. En este sentido, recientemente se ha desarrollado y adaptado un método de análisis, procedente de la industria, denominado CUSUM (cumulative sum), que presenta gráficamente, de forma sencilla e intuitiva, los resultados de procedimientos consecutivos, evaluando de forma acumulada la exactitud del procedimiento. Este método, mediante la suma acumulada

de las desviaciones entre las mediciones y los valores de referencia, permite evaluar de forma prospectiva la competencia del operador durante un cierto período de tiempo, considerando los errores sistemáticos y aleatorios, de forma acumulativa e individual (24-27).

En relación a los parámetros bioquímicos, se deben considerar diferentes aspectos (23):

Tipo de muestra y método de obtención

Método de transporte de la muestra (identificación correcta de la muestra, tipo de caja de transporte, rangos de temperatura, reportar el tiempo de transporte). Se recomienda el análisis de las muestras pocos minutos después de la extracción, en caso contrario refrigerar a 4° C hasta el análisis.

Procesamiento y almacenamiento de muestras: la estabilidad de las determinaciones analíticas dependerá fundamentalmente del tipo de muestra (las muestras de suero son más estables que la sangre completa) y las condiciones de temperatura de almacenaje (debido a su termolabilidad, las altas temperaturas disocian la fracción β libre de la hCG total).

Metodología: es fundamental el tipo de analizador utilizado (máxima fiabilidad con los analizadores específicamente diseñados para este fin -Kryptor, Delphya y Roche), los reactivos empleados, los protocolos de mantenimiento y calibración específicos de cada casa comercial, los controles internos de calidad y los valores de normalidad de los parámetros analizados.

Resultados: los valores obtenidos deben convertirse en MoM, que posteriormente son ajustados por diversos factores de corrección. Es preferible utilizar medianas propias evitando la extrapolación de valores en rangos gestacionales extremos, con actualización periódica de las medianas. En relación a los resultados generales del cribado, debemos considerar los siguientes conceptos: Validez analítica: se define por la habilidad para una medición fiable de un análisis específico de uso clínico. Cada laboratorio es responsable de documentar su validación interna, de acuerdo con criterios estandarizados y es muy recomendable suscribir un control externo en agencias internacionales como la UK NEQAS (UK National External Quality Assessment Schemes for maternal serum screening).

Validez clínica: se define por la capacidad de un test para identificar correctamente el objeto clínico de su interés. Se refiere en términos de sensibilidad (o tasa de detección: proporción de SD con resultado positivo), especificidad (1-TFP, proporción de sanos con un resultado negativo), valor predictivo positivo (VPP) (proporción de tests positivos que identifican correctamente los casos) y valor predictivo negativo (VPN, proporción de resultados negativos que identifica correctamente los sanos). Estos indicadores varían según el cut-off definido (dintel de corte del índice de riesgo) y la distribución de edades de la población cribada.

Utilidad clínica: se define en función de los beneficios y riesgos asociados al test (habitualmente solicitados por los gestores de salud). Indicadores utilizados: resultados del test en pruebas piloto publicadas, monitorización de los controles de calidad del laboratorio, descripción de posibles efectos adversos médicos o psicosociales del programa implementado, descripción de

seguimiento e intervenciones realizadas en los casos positivos, costes sanitarios, etc.

Aspectos ético-legales: confidencialidad de los resultados, aspectos legales de patentes, licencias, procesos de acreditación y auditoría, propiedad de las muestras almacenadas, etc. Se han demostrado diferencias significativas en la estimación del índice de riesgo según el programa informático utilizado. Trabajos recientes analizan el rendimiento comparativo de los diferentes programas informáticos existentes en el mercado, describiendo diferencias clínicamente relevantes, que tienden a disminuir conforme avanza la edad materna. En este sentido, diferentes programas o algoritmos, o incluso implementaciones de un mismo algoritmo pueden llevar a calcular diferentes riesgos individuales, que pueden resultar en decisiones individuales diferentes, incluso aunque las cifras globales de tasas de detección y tasas de falsos positivos sean similares (28). Es por ello que se recomienda la utilización de programas que estén certificados por instituciones validadas.

En relación al informe de cálculo de riesgo, se recomienda incluir en la documentación entregada lo siguiente: Información clara para un profesional no genetista, datos de filiación, fecha de nacimiento (debemos utilizar la fecha de nacimiento de la donante en caso de gestación obtenida por donación de ovocitos), nombre del centro referente, nombre del ecografista/centro donde se efectúa la exploración ecográfica, tipo de muestra utilizada para el análisis, fecha de la extracción, número de identificación del laboratorio, datos demográficos y asociados al embarazo necesarios para su interpretación (CRL, edad materna, peso materno y/o índice de masa corporal), valor de la TN y unidades (milímetros o MoM), datos identificativos del ecografista, valores de los parámetros analíticos (en ambos, unidades y MoM), especificar los factores de corrección utilizados y mostrar su interpretación clínica (es preciso reflejar el valor del índice de riesgo final obtenido, no sólo si pertenece a la población definida como alto o bajo riesgo). Finalmente, es fundamental, como en todo programa de cribado, que las pacientes sean informadas de los beneficios y limitaciones del cribado antes de su realización (consentimiento informado).

IV. EXPERIENCIA PROPIA

El presente estudio analiza el rendimiento de medición de la TN en nuestra Unidad de Medicina Fetal, a lo largo de 6 años, con la participación de 20 ecografistas con diferentes niveles de experiencia en diagnóstico prenatal, de forma individual y para todo el grupo en general. Este análisis es un ejemplo de cómo implementar un control de calidad de nuestra actividad diaria, en el marco de un programa de cribado de SD, empleando diferentes indicadores de calidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron todas las ecografías realizadas en el contexto del cribado combinado temprano desde octubre 2003 a noviembre 2009. Se incluyeron las ecografías de aquellas gestantes en las que se ha completado el cribado combinado, con una medida de CRL entre 45 y 85mm. El estudio ecográfico ha sido realizado por 20 expertos en ecografía, vía transvaginal, abdominal o combinando ambas vías según las características de la exploración, a fin de conseguir un estudio morfológico fetal óptimo y una valoración fiable de los marcadores ecográficos de aneu-

ploidía. Se incluyó de forma sistemática y estricta la medición de la TN según los criterios de la Fetal Medicine Foundation (11,13). Los parámetros bioquímicos PAPP-A y free β hCG han sido determinados mediante el analizador Kryptor (Brahms Diagnostica), en una estrategia en un tiempo (extracción sanguínea y medición de la TN en una sola visita) o en dos tiempos (extracción sanguínea entre 2 y 4 semanas previas a la medición de la TN). Los cálculos se han realizado mediante el software para el cribado de aneuploidías SsdwLab (versión 6.1), integrando los valores de la edad materna, los marcadores bioquímicos y la TN. El estudio citogenético se recomienda cuando el índice de riesgo combinado es superior a 1 / 270.

Para cada operador individual y en el conjunto de operadores, el rendimiento de las mediciones de la TN se analizó en base a los siguientes indicadores de calidad: 1. Porcentaje de casos inferiores y superiores al percentil 5 y 95 respectivamente (el valor ideal esperado debe situarse en el 5%). 2. Mediana de los múltiplos de la mediana (MoM) de los parámetros analizados (por definición, la mediana de los MoM tendría que situarse en 1, aunque se acepta un margen óptimo de 0.9 a 1.1). 3. Desviación estándar del logaritmo 10 (Log10) de los MoM (el valor ideal se sitúa entre 0.08 a 0.13). 4. Resultado de la aplicación del cribado (sensibilidad y tasa de falsos positivos). 5. Método CUSUM. Este método monitoriza las desviaciones de la medición (en relación al valor esperado), por lo que en el transcurso de las consecutivas medidas se va compensando tendiendo a 0 si la media de las mediciones se corresponde con los valores de referencia. Previo al análisis deben establecerse unos límites a partir de los cuales se considera que el error en la medición está fuera de los márgenes aceptables.

De esta forma, monitoriza continuamente la media del error en las mediciones y detecta precozmente sus desviaciones. Para este estudio, el CUSUM se ha calculado a partir de los valores delta de la TN y los valores de K y H se fijaron en 0.25 y 9.2, respectivamente, en concordancia con los valores citados en la literatura (25). Los resultados de estos indicadores se analizan según diferentes criterios: experiencia del operador (número de exploraciones efectuadas), periodo cronológico (2003-2006 frente a 2007-2009), el perfil profesional (con dedicación exclusiva a la medicina fetal o con perfil obstétrico general), valores de CRL (≤ 60 mm o > 60 mm) y la certificación de la FMF.

El estudio estadístico se ha realizado mediante las pruebas de U-Mann-Whitney (mediana MoM), análisis de varianza (media logarítmica) y al azar de efectos ANOVA (DE del logaritmo de valores de MoM de TN) y prueba de Chi cuadrado de Pearson (comparación del porcentaje de casos menores y mayores al percentil 5 y 95).

RESULTADOS

Se incluye un total de 14.978 mediciones de TN. La edad materna media fue de 33 años (rango 17-45, DE

TABLA 1

Múltiplos de la mediana de los valores de translucencia nucal, expresados en percentiles, según los diferentes criterios (operador, periodo, valores de CRL, la certificación de la FMF y perfil profesional)

		MoM-TN	
		Mediana	N
Explorador	A	1,00	2,364
	B	0,99	
	C	1,13	
	D	1,02	
	E	1,00	
	F	0,83	
	G	0,92	
	H	0,92	
	I	0,87	
	J	1,03	
	K	0,92	
	L	1,04	
	M	1,00	
	N	0,95	
Otros <50 US		0,84	
Periodo *	2003-2006	0,97	5560
	2007-2009	0,99	6623
Acreditación FMF*	Certificado	1,00	1.719
	No certificado	0,97	11.368
Perfil profesional	Dedicado	0,98	11.889
	No dedicado	0,97	1.198
TOTAL		0,98	13.087

MoM-TN: múltiplos de la mediana de los valores de translucencia nucal. N: número de casos. US: exploración ecográfica (n°)

FMF: Fetal Medicine Foundation. *p<0.05

(comparación entre ecografistas y la distribución

3.8) y la edad gestacional media de 11 semanas (rango 10-13.6). Se han identificado 54 casos de SD. Siete de los 20 operadores (35%) tenían un perfil profesional dedicado a la medicina fetal, y dos de ellos (10%) estaban certificados por la FMF en el momento del estudio. Seis operadores realizaron menos de 50 mediciones y se consideraron de forma conjunta para el análisis estadístico.

El control epidemiológico, individual y global, incluye los siguientes parámetros y resultados:
1. La media de medianas de TN fue de 0.98 (Tabla 1). El nivel de experiencia, valores de CRL >60 mm y la certificación de la FMF son los factores que tuvieron un impacto estadísticamente

TABLA 2

Porcentaje de casos con translucencia nucal superior al percentil 95 e inferior al percentil 5, según los diferentes criterios (operador, n° de exploraciones, periodo, valores de CRL, la certificación de la FMF y perfil profesional)

		≥ 95° percentil		≥ 5° percentil		TO-TAL
		n	%	n	%	N
Explorador	A	186	6,7**	52	1,9**	2.776
	B	17	2,5**	9	1,3**	669
	C	20	5,7	0	0,0**	352
	D	62	6,3**	38	3,9	987
	E	3	2,1	1	0,7**	141
	F	5	2,5	41	20,6**	199
	G	40	2,8**	92	6,5**	1.407
	H	8	5,1	38	24,4**	156
	I	200	6,7**	43	1,4**	2.968
	J	107	3,6**	190	6,4**	2.969
	K	15	7,0	8	3,8	213
	L	79	4,6	76	4,4	1.712
	M	1	1,8	9	16,4**	55
	N	1	0,4**	8	3,3	243
Otros <50 US		5	3,8	19	14,5**	131
N° eco-grafías	Primeras 100	63	4,2	117	7,9	1.486
	>100	686	5,1	507	3,8	13.492
Periodo	2003-2006	430	6,5*	328	5,0*	6.615
	2007-2009	281	3,9*	172	2,4	7.225
CRL (mm)	≤ 60	466	5,6	381	4,6*	8.287
	> 60	283	4,2	243	3,6*	6.691
Acreditación FMF*	Certificado	61	3,2*	42	2,2*	1.878
	No certificado	688	5,3*	582	4,4*	13.100
Perfil profesional	Dedicado	691	5,1*	500	3,7*	13.488
	No dedicado	58	3,9*	124	8,3*	1.490
TOTAL		749	5,0	624	4,2	14.978

US: exploración ecográfica (n°). FMF: Fetal Medicine Foundation

*p< 0.05 (comparación entre criterios). ** p<0.05

TABLA3
Media y desviación estándar del logaritmo 10 de los múltiplos de la mediana del valor de translucencia nugal, según los diferentes criterios (operador, periodo, valores de CRL, la certificación de la FMF y perfil profesional)

		Media	log TN DE	N
Explorador	A	0,01	0,12	2.364
	B	0,00	0,10	585
	C	0,05	0,10	294
	D	0,01	0,13	905
	E	0,00	0,09	79
	F	-0,09	0,15	168
	G	-0,04	0,11	51
	H	-0,03	0,13	1.232
	I	-0,07	0,18	114
	J	0,02	0,12	2.717
	K	-0,03	0,13	2.715
	L	0,03	0,13	167
	M	0,00	0,12	1.571
	N	-0,02	0,08	225
	Otros <50 US	-0,07	0,16	100
Periodo	2003-2006	0,00	0,14	5.560
	2007-2009	0,00	0,11	6.623
CRL (mm)	≤ 60	-0,01	0,13	7.620
	> 60	0,00	0,11	5.467
Acreditación FMF**	Certificado	0,00	0,11	1.719
	No certificado	-0,01	0,13	11.368
Perfil profesional	Dedicado	0,00	0,13	11.889
	No dedicado	-0,01	0,14*	1.1998
	TOTAL	0,00	0,13	13.087

Log TN: logaritmo 10 de los múltiplos de la mediana de los valores translucencia nugal. DE: desviación estándar. n: número de casos. US: exploración ecográfica (n°). FMF: Fetal Medicine Foundation *p<0.05 ** p<0.01

significativo en la mejora de estos indicadores. Durante el periodo de estudio, la media de la TN aumentó significativamente, pasando de 0.97 a 0.99 ($p < 0,05$).

2. El porcentaje de casos por encima y por debajo de percentil 95 y 5 fue 5.0 y el 4.2%, respectivamente (Tabla 2). Los valores de CRL por debajo de 60 mm y el perfil profesional con dedicación exclusiva a la medicina fetal tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la mejora de este indicador.

3. La media y DE del logaritmo 10 de los MoM de la TN fue 0.00 y 0.13, respectivamente (Tabla 3). Los valores de CRL superiores a 60 mm y el perfil profesional con dedicación exclusiva a la medicina fetal tuvieron un impacto estadísticamente significativo en la mejora de estos indicadores.

4. La tasa de detección de SD fue del 90.7% para una TFP de 6.7%, considerando la estrategia estándar (edad materna, valor de TN y los parámetros bioquímicos citados).

DISCUSIÓN

Conseguir mediciones de los marcadores ecográficos consistentes, precisos y reproducibles es difícil, fundamentalmente por la estricta metodología necesaria para su obtención. Asegurar la fiabilidad en la medición de la TN es especialmente importante por ser el marcador más relevante dentro del cribado combinado temprano de aneuploidías. Actualmente los controles de calidad en diagnóstico prenatal deben encaminarse, no sólo a valorar los resultados globales de la actividad realizada, sino a los hallazgos individualizados de cada operador.

En nuestra serie, los controles de calidad que hemos aplicado en la medición de la TN muestran una estimación fiable y correcta de la misma, en concordancia con los resultados de sensibilidad y especificidad conseguidos. Asimismo, los datos de nuestro centro son representativos y acordes a la distribución esperada de la TN en comparación con las curvas de referencias publicadas. Sin embargo, en concordancia con la información publicada previamente, la vigilancia epidemiológica de las mediciones de TN muestra que existen diferencias según el indicador de calidad elegido^{6,7,21}. Un análisis detallado de los resultados demuestra que parámetros operador-dependientes (experiencia, perfil profesional y certificación de la FMF) y parámetros fetales (valor de CRL) tienen un impacto significativo en los estándares de calidad. En centros o áreas donde participan diferentes ecografistas, o bien en unidades docentes como la nuestra, el método CUSUM nos permite monitorizar independientemente y de forma prospectiva cada operador y detectar precozmente las desviaciones en la medición por fuera de los rangos aceptados. Como se muestra en este estudio, el test CUSUM puede ser utilizado como un procedimiento de control de calidad para la monitorización continua del rendimiento de los ecografistas en la medición de la TN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evans MI, Pergament E. Impact of quality of nuchal translucency measurements on detection rates of trisomies 13 and 18. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27:68-71.
 2. Evans MI, Belsky RL, Greb AE, Dvorin E, Drugan A. Wide variation in maternal serum alpha-fetoprotein reports in one metropolitan area: concerns for the quality of prenatal testing. *Obstet Gynecol*. 1988;72:342-345.
 3. Knight GJ, Palomaki GE. Epidemiologic monitoring of prenatal screening for neural tube defects and Down syndrome. *Clin Lab Med*. 2003;23:531-51.
 4. Wøjdemann KR, Christiansen M, Sundberg K, Larsen SO, Shalmi A, Tabor A. Quality assessment in prospective nuchal translucency screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:641-644.
 5. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19:353-359.
 6. Palomaki GE, Neveux LM, Donnenfeld A, Lee JE, McDowell G, Canick JA et al. Quality assessment of routine nuchal translucency measurements: a North American laboratory perspective. *Genet Med*. 2008;10:131-138.
 7. Koster MP, Wortelboer EJ, Engels MA, Stoutenbeek PH, Elvers LH, Visser GH et al. Quality of nuchal translucency measurements in The Netherlands: a quantitative analysis. *Ultrasound*
-

- Obstet Gynecol. 2009;34:136-141.
8. Salomon LJ, Ville Y. The science and art of quality in obstetric ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:153-160.
 9. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:387- 392.
 10. Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar 'crown-rump length' measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:702-710.
 11. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn.* 1998;18:519- 523.
 12. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998;352:343-346.
 13. Nicolaides KH: The 11-13+6 weeks scan. London, Fetal Medicine Foundation, 2004.
 14. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A and Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376- 383.
 15. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free β -HCG and PAPP-A combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2000;20:91-95.
 16. Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2008;28:49- 52.
 17. Maymon R, Jauniaux E. Down's syndrome screening in pregnancies after assisted reproductive techniques: an update. *Reprod Biomed.* 2002;4:285- 293.
 18. Cuckle HS. Monitoring Quality Control of Nuchal Translucency. *Clin Lab Med.* 2010;30:593-604.
 19. D'Alton ME. Nuchal Translucency Quality Monitoring. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:806-807.
 20. Herman A, Maymon R, Dreazen E, Caspi E, Bukovsky I, Weinraub Z. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:398-403.
 21. D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert- Messerlian G, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurements: lessons from the FASTER Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:142-146.
 22. Salomon LJ, Porcher R, Stirnemann JJ, Bernard JP, Ville Y. Likelihood ratio-based quality control for nuchal translucency measurements at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:576- 581.
 23. Palomaki GE, Lee JE, Canick JA, McDowell GA, Donnenfeld AE; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome that includes first-trimester biochemistry and/or ultrasound measurements. *Genet Med.* 2009;11:669- 681.
 24. Sabrià J, Barceló-Vidal C, Arigita M, Jimenez JM, Puerto B, Borrell A. The CUSUM test applied in prospective nuchal translucency quality review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:582-587.

DIAGNÓSTICO DISMÓRFICO FETAL.

Dr. Juan Acuña

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Genética
Departamento de Investigación Clínica y Comunitaria. Universidad Internacional de la Florida
Miami. Estados Unidos

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos son frecuentes en ocurrencia, estimándose que se presentan en hasta uno de cada 7 recién nacidos (vivos o muertos y a cualquier edad gestacional) siendo la mayoría defectos únicos y de relativa poca importancia. Los defectos de relevancia clínica o quirúrgica se presentan en aproximadamente uno de cada 30 nacidos vivos.

Defecto congénito es un término que no tiene una definición exacta y engloba, hablando de una forma pragmática, cualquier alteración de forma o función, de cualquier origen, que está presente al nacimiento. Puede incluir alteraciones físicas (morfológicas), fisiológicas (funcionales), o bioquímicas. En este reporte se hará referencia únicamente a aquellas alteraciones morfológicas fetales.

La ciencia que estudia las alteraciones morfológicas que se presentan en seres y que no están presentes en otros humanos de las mismas características, se conoce con el nombre de Dismorfología. Es un término relativamente joven en medicina, propuesto y universalmente aceptado por David J. Smith en los años 60s y viene del griego “dis”: desordenado o anómalo y “morphos”: forma. (1). A pesar de que inicialmente fue propuesta como una disciplina que estudiaba malformaciones y ligada a pediatría, embriología y genética (2) rápidamente evoluciono a la inclusión de cualquier alteración de forma y gano una especial posición dentro de la medicina fetal y perinatal. No existe ninguna etapa en el desarrollo del ser humano donde haya más probabilidad de tener una alteración morfológica que en la etapa fetal y en muchos casos, en la única donde alternativas de manejo sean posibles o aun relevantes para mejorar el pronóstico final de la persona afectada. Este hecho hace que la capacidad del clínico de hacer un diagnóstico preciso cobre muchísima relevancia (3-5).

Clasificación de las Alteraciones Dismórficas

Las alteraciones morfológicas o dismórficos pueden clasificarse de varias formas (1):

- De acuerdo a su cantidad: en únicas o múltiples (síndromes, asociaciones, secuencias y displasias).
 - De acuerdo a la temporalidad de su origen prenatal: primarias (malformaciones, displasias) o secundarias (disrupciones, deformaciones).
 - De acuerdo a su significancia clínica: mayores y menores.
 - De acuerdo al momento de diagnóstico: fetal y postnatal (en este reporte, al referirse al diagnóstico fetal postnatal en casos de muerte fetal).
-
-

El manejo de las alteraciones de forma en casos específicos (corazón, pared abdominal, defectos cardíacos, defectos neurológicos, etc.) pero aplicable a la inmensa mayoría de los casos, depende de su pronóstico, que está directamente determinado por la exactitud del diagnóstico (7-10). Para mejorar la capacidad de identificación dismórfica fetal se debe ser muy sistemático en la aproximación. El algoritmo diagnóstico propuesto es especialmente relevante en la etapa prenatal (mucho más difícil que el postnatal) y se inicia al determinar la multiplicidad o no de la alteración; continua con la tipificación de su temporalidad u origen de las alteraciones y posteriormente su significancia clínica.

Dada la importancia del diagnóstico y el algoritmo propuesto, es necesario detenerse con detalle en las diferentes clasificaciones de los defectos congénitos. El éxito del diagnóstico dismórfico depende del orden del proceso, de su aproximación sistemática y de la consideración de todas las posibles categorizaciones que a continuación se mencionarán.

Defectos congénitos desde el punto de vista de su cantidad

Es importante considerar si las alteraciones morfológicas visibles son únicas o múltiples. La mayoría son únicas y la minoría son múltiples. Sin embargo la dificultad de la determinación de la existencia de una o más alteraciones dismórficas depende usualmente no de la capacidad en establecer el diagnóstico de la primera alteración y su clasificación como única, sino de la identificación de la segunda o más presentes. Con frecuencia el diagnóstico de alteraciones dismórficas aisladas se hace por el error de no efectuar la identificación de otras alteraciones. Esta aseveración que pareciera irónicamente sencilla, cobra especial importancia en el diagnóstico prenatal de alteraciones dismórficas en donde el diagnóstico de la segunda malformación requiere un examen fetal muy detallado en contraste con el hallazgo de la primera alteración, que generalmente es obvia al examinador o la indicación para referencia del paciente a un sistema de atención de mayor complejidad (11-13).

Una vez que se hace el diagnóstico de una alteración dismórfica, el reto más grande es la determinación de si es única o múltiple. El examen fetal, especialmente en la etapa prenatal, debe ser sistemático y completo para descartar otras anomalías presentes. Como ya se explicó, la confirmación de una anomalía es fácil, ya que se está relativamente seguro de que está presente. Lo mismo aplica para cada anomalía que se descubra después. Sin embargo la seguridad de que no hay más anomalías depende únicamente de la visualización de todas y cada una de las estructuras fetales y de su calificación como "normal" dentro de las limitaciones de un examen fetal completo, que implica la visualización de todas las estructuras intrauterinas que sea posible definir al momento del examen.

Cuando se han detectado otras anomalías, debe procederse a la clasificación de condiciones caracterizadas por alteraciones múltiples: **Síndromes:** son patrones de alteraciones dismórficas caracterizados por la aparición de las mismas alteraciones en forma más o menos consistente. Las alteraciones dismórficas en los síndromes son muy constantes, variando en la expresión de las más prominentes o evidentes al diagnóstico. Muy frecuentes en el periodo fetal son los síndromes asociados a alteraciones cromosómicas (especialmente las trisomías 21, 18 y 13, más

frecuentes en esta etapa de vida). Los síndromes frecuentemente tienen una causa común subyacente y las alteraciones observadas pueden incluir alteraciones con diferentes orígenes embrionarios (afectando estructuras de diferentes capas embrionarias). Ejemplos de síndromes diferentes de los causados por alteraciones cromosómicas incluyen los síndromes producidos por teratógenos (Talidomida, Rubeola), los de causas monogénicas (más de 4000 descritos), y los asociados a micro deleciones cromosómicas (Prader-Willy). **Asociaciones:** son patrones dismórficos caracterizados por alteraciones que se presentan juntas más frecuentemente que lo determinado por una asociación al azar. Algunas de las más conocidas son la asociación de VACTERL/VATER (definida como la presencia de por lo menos tres de los siguientes defectos congénitos: defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardiacos, fistula traqueo esofágica, anomalías renales y anomalías de los miembros) y del MURCS (definida como la presencia de aplasia de ductos Mullerianos, aplasia renal, y alteraciones de las somitas cervico torácicas). Son patrones malformativos muy raros. Secuencias: en estos patrones dismórficos la característica es la presencia de usualmente una alteración primaria única (por ejemplo una malformación) que causa múltiples alteraciones posteriores (usualmente deformaciones o interrupciones). Ejemplos típicos son la secuencia de las valvas uretrales en donde la presencia de una anomalía muy pequeña (valva uretral) obstruye el flujo urinario produciendo mega vejiga, alteraciones renales, alteraciones de los miembros, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, etc. Otro ejemplo es la presencia de un defecto del cierre del tubo neural tipo espina bífida, en donde se observan cambios de miembros inferiores e hidrocefalia entre otras alteraciones dependiendo de la severidad del compromiso.

Displasias: caracterizadas por la presencia de alteraciones morfológicas usualmente múltiples y diseminadas que dependen de la alteración primaria, usualmente única, de la organización, estructura o función de un tejido. Especialmente importantes en la etapa fetal son las displasias esqueléticas de las cuales hay muchas formas diferentes descritas. También son consideradas dentro de la clasificación de los defectos específicos de acuerdo a su origen. Sin embargo, en una aproximación pragmática es preferible involucrarlas en el grupo de alteraciones dismórficas múltiples.

De acuerdo a la temporalidad de su origen prenatal o proceso fisiopatológico de formación. Las alteraciones dismórficas pueden presentarse como causa de un defecto primario (la estructura se forma mal desde el principio: malformaciones y displasias) o como causa de un factor secundario en el desarrollo (debido a fuerzas o presiones externas o compromiso circulatorio).

Defectos primarios

Malformaciones: son alteraciones primarias de los órganos, estructuras o partes de órganos que se presentan originadas en forma primaria desde su formación embrionaria. El defecto es intrínseco a la estructura y no extrínseco y por lo consiguiente deben estar presentes desde antes de la etapa fetal o final de la etapa embrionaria. Esto es especialmente relevante en casos de consejería o litigios legales que consideran a malformaciones asociadas a teratógenos en donde la exposición debe coincidir o preceder a la etapa embrionaria en que se produce la malformación. El origen de las malformaciones es diverso y pueden producirse como alteraciones aisladas,

consideradas multifactoriales o en patrones múltiples como parte de síndromes genéticos o patrones de asociaciones. Displasias: se caracterizan por alteraciones morfológicas dependientes de la alteración primaria, usualmente única, de la organización, estructura o función de un tejido. Son frecuentemente causadas por trastornos en genes específicos y los ejemplos más comunes corresponden al grupo de las displasias esqueléticas.

Defectos secundarios

Deformaciones: son alteraciones dismórficas en donde se asume que la estructura u órgano afectado fue inicialmente normal en alguna etapa del desarrollo embrionario pero que se alteró en su morfología por una presión externa. Especialmente frecuente y común son el pie equino-varo o deformidades faciales y de miembros asociadas a la secuencia de oligohidramnios o a los vistos en gestaciones múltiples. Otras más raras son, el complejo de malformaciones producidas por contracturas múltiples en casos de artrogriposis congénita.

Disrupciones: son otro grupo de alteraciones secundarias producidas por problemas de compresión externa severa con compromiso circulatorio, adhesión a tejidos o hemorragias que causan, a diferencia de las deformaciones, destrucción de tejido. Las alteraciones asociadas a las bandas o bridas amnióticas, que producen amputaciones terminales típicas de miembros y dedos o fisuras faciales son un común ejemplo de este tipo de alteraciones, tal como el síndrome de cordón corto. La exposición a sustancias teratogénicas y sus cambios disruptivos asociados, así como las descripciones a alteraciones asociadas a la exposición prenatal a cocaína (6), a defectos disruptivos de miembros e infarto y atresia intestinales son de especial significación.

De acuerdo a su significancia clínica: Las alteraciones dismórficas pueden o no causar compromisos importantes en la estructura o función de un órgano o sistema. Cuando comprometen en forma importante la función y morfología (estéticamente importantes) o incluso cuando comprometen la posibilidad de vida de expectativa normal del individuo se habla de malformaciones o defectos mayores. Cuando no tienen importancia funcional, no se consideran estéticamente importantes o no comprometen la expectativa de vida de los individuos hablamos de defectos o malformaciones menores. Es claro que esta clasificación es imperfecta y aun cuando es fácil definir, en general, cuando un defecto es mayor o menor, existe un rango de defectos en los cuales esta definición es difícil. Afortunadamente hoy en día, el conocimiento y las definiciones del manejo adecuado de la gran mayoría de las alteraciones dismórficas no dependen de la clasificación de las mismas en mayores o menores. Por ejemplo, existen alteraciones que pueden ser consideradas cosméticamente importantes para algunas personas requiriendo incluso cirugía reconstructiva, pero para otras personas pueden no serlo. Un ejemplo de esto es la polidactilia, considerada incluso un defecto deseable (de buena suerte, por creencia popular) en algunas culturas en el mundo, mientras que en otras es un defecto que usualmente se maneja con corrección quirúrgica rápida posterior al nacimiento. Otra posible implicación de la subjetividad de esta clasificación es la variación de tasas de defectos congénitos o malformaciones mayores reportadas para diferentes poblaciones (14-17).

De acuerdo al momento de diagnóstico: fetal prenatal y postnatal (en este reporte solo postnatal, refiriéndose al diagnóstico fetal postnatal en casos de muerte fetal).

Diagnóstico dismórfico prenatal

El ultrasonido y su introducción en obstetricia para el estudio fetal en los 70s, pero con su uso ampliamente diseminado en los 80s, cambio las practicas obstétricas en dos eras totalmente diferentes: la primera, aquella en la cual el feto solamente se podía oír bien directamente o a través de monitores fetales que usan ultrasonido doppler y palpar externamente en forma clínica. En esta etapa de la medicina perinatal se asumía que los cuidados maternos proporcionaban la mejor oportunidad de las mas importantes características posibles a un feto (entendiendo que había circunstancias puramente intrauterinas que no se podían controlar). La segunda, posterior a la introducción del ultrasonido, en la cual era posible la visualización fetal directa, especialmente con la introducción del ultrasonido en tiempo real. De esta manera se realiza el salto a la medicina perinatal con el análisis de la función fetal, que es uno de los avances más notables en este campo de la salud, además de permitir la medición más o menos exacta de órganos y estructuras fetales para monitorizar crecimiento antropométrico y evaluar con claridad aspectos morfológicos fetales. En este reporte se describirá únicamente los aspectos relacionados con morfología fetal.

Está bien definido que el alcance del ultrasonido fetal como herramienta para el estudio dismórfico, así como en el examen físico del paciente en la etapa postnatal, depende de dos factores esenciales: la sistematización del examen y la capacidad operativa del examinador. En principio, cualquier operador hará un mejor examen fetal si usa un protocolo sistemático y específico que aquel que no lo usa. La aproximación sistemática al ultrasonido fetal puede definirse como “el uso metódico del ultrasonido para la detección de anomalías fetales, que es repetible y susceptible de ser aprendido a través de un proceso de paso a paso”. Y la capacidad del operador depende de su conocimiento base del feto y eta reflejado en la máxima anónima en medicina “el que no sabe lo que busca, no entenderá lo que encuentra”. Otro aspecto importante es la capacidad intrínseca del método de detectar anomalías específicas de acuerdo al tiempo que se realice. Desde este punto de vista se han propuesto dos exámenes fetales específicos: el examen de final de primer trimestre y el examen de mitad de gestación. Se describe ahora los aspectos de sistematización y entrenamiento y posteriormente el de los dos ultrasonidos propuestos para diagnóstico dismórfico fetal. Esos 3 puntos conducen a mejores operadores, mejores diagnósticos y a intervenciones costo-benéfica para las prácticas de diagnóstico prenatal. Estas consideraciones son incluso (o especialmente) relevantes si se aplican a órganos fetales específicos como, por ejemplo, el corazón fetal (17).

Sistematización del examen fetal: El examen intrauterino por ultrasonido requiere de la identificación metódica y específica de órganos y estructuras fetales para poder definir su normalidad. En la descripción se asume que no hay en este momento evidencia para el uso sistemático de ultrasonido 3D y 4D en el examen dismórfico fetal y que el estándar de oro continua siendo el ultrasonido en dos dimensiones, bien realizado, demostrando incluso ser costo-efectivo en casos específicos de diagnóstico limitado (18, 19, 20). Sin embargo, se postula también que el cos-

to-beneficio de la técnica de ultrasonido dismórfico de rutina solo aplica a aquellos exámenes realizados en centros de tercer nivel (21). Es fácil argumentar entonces que la posibilidad de diagnósticos de rutina en centros de tercer nivel y aquellos que no lo son, estriba en una mayor posibilidad de que en general, los exámenes en los centros terciarios sean realizados por operadores mejor capacitados y al uso de protocolos de examen, soportando nuevamente la aproximación sistemática al examen fetal y la capacidad del operador (21).

El método de examen fetal se basa en modificaciones pequeñas del propuesto por Elejalde y Elejalde (22, 23). La primera aproximación debe ser un barrido uterino completo del abdomen materno en sentido longitudinal en dos etapas: uno superior-inferior derecho y uno superior-inferior izquierdo. Posteriormente un barrido transversal superior de derecha a izquierda y uno inferior en el mismo sentido. Este barrido inicial permite el examen del abdomen grávido, la identificación de estructuras como pared uterina, placenta, y cordón y finalmente la determinación de la multiplicidad fetal, la orientación y posición fetales, cruciales para el entendimiento del resto del examen. Incluso si se detecta en este barrido inicial una anomalía fetal es importante no enfocarse en esta etapa en el examen de dicha anomalía. Esto rompería el examen sistemático y predispone a que si hay otras anomalías presentes, se pasen por alto.

Posterior al barrido inicial se inicia el examen fetal, que se realiza usando cortes en 3 orientaciones principales: sagital (orientación cabeza-caudal iniciando por el lado derecho del feto), coronal (siguiendo el plano de la sutura coronal, dese la espalda al frente del feto) y transversa (cortes transversales múltiples a diferentes alturas, iniciando por la cabeza y hasta la región perineal). Los cortes oblicuos son difíciles de definir en forma estandarizada y se usan a necesidad. Posterior al barrido de examen fetal se realiza la antropometría fetal completa, midiendo, en forma bilateral, huesos largos completos, cabeza y diferentes órganos y estructuras.

La estructura que no puede ser examinada o medida, no puede ser descrita y al no poder definir su normalidad debe determinarse si la estructura fue claramente visible o no. Si fue visible y no se puede clasificar como normal, debe sospechar la presencia de una anomalía hasta que sea confirmada (requiere conocimiento específico de las anomalías para su definición). Si no es visible claramente, debe intentar reexaminarse hasta aclarar su normalidad.

El anterior sistema de examen fetal y la aproximación algorítmica a la determinación de normalidad, tiene la ventaja de que se basa en dos pivotes fundamentales del diagnóstico dismórfico: la examinación fetal completa y la presunción de que toda estructura no visible puede ser anormal. Exige a su vez un examen completo siempre y es clara la consecuencia inmediata: no es una aproximación factible para un ultrasonido de rutina en poblaciones de bajo riesgo. Sin embargo, todo ultrasonido de rutina debe ser realizado sistemáticamente también y su reporte debe ser protocolizado. Si bien es entendible que la pericia del examinador no es siempre la misma, que la mayoría de los operadores no han sido entrenados en dismorfología fetal explícitamente, y que el tiempo de examen es limitado, debe hacerse un esfuerzo para catalogar a los operadores, capacitarlos para que sus ultrasonidos sean cada vez mejores y usar alguno de los protocolos de examen fetal que se han propuesto. El ultrasonido fetal no sistemático es un despropósito en la monitorización del estado fetal.

Capacitación del operador. Este punto específico es difícil de estandarizar ya que en este momento, en la mayoría de los países, no se requiere una licencia o permiso especial para realizar ultrasonidos fetales. Los gineco-obstetras referentes deben encargarse de monitorizar (incluso en forma cualitativa) la calidad de los reportes de los ultrasonidos que reciben e informar de fallas en el diagnóstico. En este momento, gracias a la sistematización y a los altos costos incurridos por la solicitud y/o realización de ultrasonidos innecesarios o realizados por operadores no calificados, muchas de las entidades aseguradoras proporcionan esta monitorización. No emplearemos mucho tiempo en la discusión de este tópico ya que es la convicción del autor de que si un operador sigue una aproximación sistemática al examen y los realiza con los criterios de temporalidad que serán descritos seguidamente, mejorará la calidad de los exámenes realizados. Es importante recalcar sin embargo que el examen fetal, dada la naturaleza de la etapa de crecimiento y desarrollo, requiere del conocimiento específico, y mejor que el del promedio, de conceptos de genética y medicina fetal importantes. Entre mejor sea el nivel de conocimiento en áreas de genética y medicina fetal, mejores serán los diagnósticos de un operador con las mismas características y habilidades como ultrasonografista que otro. Existen algunos programas de entrenamiento estandarizados, pero se han limitado al diagnóstico de condiciones o alteraciones muy específicas, como por ejemplo la sonolucencia nucal, el corazón fetal, etc. Estos programas, si bien mejoran el conocimiento sobre un campo específico, no han contribuido en forma importante a mejorar el estado del arte del examen prenatal fetal por ultrasonido.

Temporalidad de los exámenes fetales. La selección de pacientes con un alto riesgo para cromosomopatías ha sido uno de los enfoques más importantes del diagnóstico prenatal temprano. La edad materna ha sido la forma tradicionalmente empleada para seleccionar estas mujeres de más riesgo (tamizaje o cernimiento). Sin embargo, estas mujeres debían posteriormente someterse a biopsia de vellosidades coriales, espera y realización de amniocentesis u otras pruebas invasivas con una gran posibilidad de que los resultados fueran normales. El tamizaje bioquímico ayudó a que la selección de estas mujeres de mayor riesgo fuera un poco más específica, sin embargo las consideraciones de costos y de falsos positivos y negativos eran todavía considerables. No fue hasta la descripción de signos ultrasonográficos específicos, especialmente el aumento de la sonolucencia nucal (24-2), que se produjo un avance substancial en el cálculo ajustado (múltiples variables consideradas) del riesgo prenatal temprano de cromosomopatías (28). Este cálculo permite ajustar el riesgo no solamente en mujeres de edad avanzada sino también en cualquier tiempo de edad reproductiva e inclusive se ha reportado la posibilidad de ajuste por las características maternas (29)

La realización de un número indiscriminado de exámenes fetales y la falta de criterios para la exploración fetal han sido estudiadas ampliamente y en general, se considera que hacen al examen ultrasonográfico fetal un método criticado por su utilidad y limitado en su realización. En esta revisión, se proponen dos modalidades de examen: por indicación y rutinario. Dadas las amplias indicaciones para un ultrasonido en obstetricia y la no relación estrictamente con el examen dismórfico fetal, esta modalidad no será discutida. Desde el punto de vista de examen rutinario, hay tres posibles exámenes sugeridos y encontrados como útiles y costo-efectivos: el examen temprano a mitad del primer trimestre, el examen de final del primer trimestre y el exa-

men de mitad de embarazo.

El examen temprano es útil en la determinación de edad gestacional, detección de otros problemas asociados a la gestación (miomas, por ejemplo), multiplicidad fetal y problemas dismórfico fetales mayores (usualmente incompatibles con la vida). Los exámenes fetales de final de primer trimestre y de mitad de gestación han probado ser útiles y costo-efectivos para el manejo de la gestación y en el diagnóstico de alteraciones dismórficas fetales y no hay evidencia que soporte que uno podría ser reemplazo o alternativa del otro, a pesar de que existe evidencia que apoya la conveniencia de exámenes tempranos mejor que tardíos (30). Debido a su aceptación diseminada y a su comprobada utilidad clínica en el diagnóstico fetal, se dedicara en este reporte más detalle a su descripción.

Examen fetal de final de primer trimestre (semanas 10-13/14): Debido a la resolución de los equipos actuales de ultrasonido, esta prueba puede proporcionar mucha información sobre el estado fetal. Existen innumerables libros de texto que describen anomalías detectables en esta etapa gestacional por lo cual no se detallará en este reproté los pormenores del diagnóstico de malformaciones o alteraciones de sistemas u órganos específicos. Sin embargo es importante reconocer que la medida de la sonolucencia nucal merece comentario especial. Descrita a inicios de los años 90s como la apariencia ultrasonográfica de un incremento de líquido subdérmico en un corte sagital fetal, es poco probable que haya habido otro signo único prenatal que permita discriminar con tanta efectividad fetos normales y afectados. El riesgo de tener un feto afectado por una cromosomopatía se incrementa con la edad materna y con otros factores, como el haber tenido un hijo afectado previamente. Este riesgo varia, disminuyendo proporcionalmente a medida que la edad gestacional aumenta (asociado a la mayor pérdida de fetos afectados a edades más tempranas de la gestación) (31). Esta combinación de incremento de riesgo por edad pero disminución con la edad gestacional hace que solamente usando edad materna para tamizar riesgo, a la etapa en que usualmente se pueden emplear pruebas invasivas de diagnóstico, el número de diagnósticos invasivos anormales sea relativamente bajo. Aún más, solamente usando el criterio de edad materna, los fetos afectados en mujeres jóvenes (la mayoría de los afectados dada la mayor cantidad de gestaciones en edades maternas menores) se quedarían sin diagnóstico. La introducción de la sonolucencia (además de las pruebas bioquímicas) permitió calcular modelos matemáticos y elaborar calculadoras que se pueden obtener gratis por internet. El uso de la SLN combinada o no con otros determinantes del riesgo de cromosomopatías permite la detección a cualquier edad gestacional de un porcentaje importante de fetos afectados, sometiendo a un número menor de sospechosos a pruebas invasivas prenatales tales como amniocentesis y biopsia de velocidades coriales. Los principios, técnica e implicaciones de la medida están descritos en extensión en una de las publicaciones de la Fetal Medicine Foundation. (32).

Examen fetal de la mitad de embarazo (semanas 18-22/24): Según se argumentó anteriormente, el examen de final de primer trimestre de la gestación permite un diagnóstico limitado de alteraciones de forma y estructura fetales y es donde el esquema de examen fetal propuesto anteriormente se aplica con mejor propiedad. La exploración de la mitad de embarazo suple la

deficiencia del examen morfológico fetal alcanzado en el examen de fin de primer trimestre. En un examen fetal detallado sobre las semanas 17 a 23, es posible obtener la mayor cantidad de información sobre el mayor número de estructuras fetales, comparado con exámenes más tempranos o tardíos en la gestación. Además, permite realizar diagnósticos sindromáticos con una mayor precisión que en otras etapas gestacionales. Es por eso que ha recibido la calificación de “examen genético fetal” o “examen dismórfico fetal”.

Como se espera de cualquier examen altamente especializado, el examen detallado fetal en esta etapa se caracteriza por una baja sensibilidad (alta proporción de exámenes negativos en caso de compromiso fetal) pero relativa alta especificidad (alta proporción de exámenes negativos en ausencia de enfermedad fetal). Estas características operativas del método, definidas desde hace más de dos décadas, varían de acuerdo al nivel en que se realice el ultrasonido y, como se ha explicado antes, la capacidad del operador. El valor predictivo positivo (la proporción de casos presentes en caso de examen positivo) del ultrasonido de nivel 2 (especializado) es alta y en estos casos, es el conocimiento específico del operador sobre dismorfología lo que hace la diferencia en el alcance del método (33, 34). En caso de que el operador no sea versado en dismorfología o genética fetales es importante tener un equipo multidisciplinario que incluya un genetista con conocimiento de dismorfología fetal. En la actualidad, prácticamente todas las unidades de referencia para alteraciones fetales tienen un equipo multidisciplinario. Debida a esta variación tan dependiente del operador, a la gran cantidad de operadores haciendo ultrasonido fetal, y a la gran variabilidad de condiciones en las que se intenta hacer diagnóstico fetal, la determinación de las características operativas del método perdió interés y se consideran irrelevantes para generalización. Se considera que cada sistema o institución e incluso que cada operador, debería tener su propio control de datos y resultados que le permitan caracterizar la operatividad del método en sus manos. Esta aproximación le permite al operador, institución o sistema saber que tan posible es que el diagnóstico de ausencia de anomalías o presencia de ellas sea cierta con relativa seguridad.

Como ya se explicó, el examen fetal de mitad de gestación permite el diagnóstico de muchas alteraciones dismórficas y de muchos síndromes, secuencias, disrupciones y displasias. Sería inapropiado o imposible por la limitación de este reporte intentar presentar aquí el detalle del alcance de condiciones específicas fetales. A modo de guía se presenta en el **cuadro 1** el listado de las alteraciones más frecuentes observadas en casos de exámenes fetales anormales. Este listado representa también aquellas anomalías que nunca deberían dejar de diagnosticarse en el examen fetal si se sigue el sistema propuesto con el detalle adecuado.

Diagnóstico dismórfico postnatal: La autopsia fetal

El patrón de oro del examen dismórfico fetal es la autopsia fetal. Esta debe realizarse tanto como sea posible en casos de muerte fetal o ante el nacimiento y muerte de un recién nacido malformado y la consejería de los padres ha sido crucial en lograr un número importante de exámenes anatómo-patológicos en estos casos. Padres con buena consejería permiten un mayor número de autopsias fetales y neonatales. En nuestra serie personal de 496 autopsias fetales realizadas en dos instituciones (Instituto Materno Infantil de Bogotá e Instituto Colombiano de Genética)

entre los años 1990 y 2004, el porcentaje de pacientes que admitieron autopsia antes de implementar el sistema de consejería perinatal multidisciplinaria que incluía obstetra de alto riesgo, médico fetal, genetista perinatal, patólogo perinatal, pediatra neonatólogo, cirujano pediatra y apoyo psicológico era inferior al 20% en forma consistente. Una vez implementada una consejería no directiva completa, los padres autorizaron durante el periodo de observación (1992-2000) entre el 85% y 93% de las autopsias fetales. El proceso de consejería incluía la seguridad de que en caso de desear una ceremonia fúnebre, las características estéticas del producto se conservarían. A pesar de implicar trabajo extra, este fue un factor importante en la decisión de los padres. Como ya se estableció anteriormente, la proporción de nacidos (vivos o muertos) afectados por una alteración dismórfica es grande y muchos de los síndromes de implicaciones procreativas se diagnostican no con base en alteraciones dismórficas mayores sino en el descubrimiento y análisis de defectos menores. El examen fetal es crucial y muchas veces la escogencia de la técnica depende del grado de alteración producido, especialmente en los mortinatos, por la descomposición (maceración) intrauterina de tejidos.

Examen fetal: El examen anatómo-patológico incluye en forma similar al examen de un adulto, el análisis de aspectos macroscópicos y microscópicos de los órganos y estructuras. Si el patólogo o servicio de patología no realiza las autopsias perinatales en su institución y estas son realizadas por el equipo perinatal, se sugiere tomar muestras de todos los órganos y estructuras fetales de acuerdo con el servicio de patología y someterlas para examen por parte de los patólogos especializados en este aspecto. El examen macroscópico debe incluir documentación fotográfica extensa del producto. Con la nueva fotografía digital, desaparece la limitación por costo del número de fotos y la calidad de las mismas es inmediatamente observable. Es mejor trabajar con lentes y cámaras especializadas. Sin embargo ante la limitación y el costo del equipo, una cámara de un teléfono inteligente estándar dará suficiente resolución en la mayoría de los casos para tener documentación del examen macroscópico y de las anomalías externas e internas.

El examen radiológico fetal es muy importante, incluso en productos gestacionales muy tempranos. Aún más, en casos de terminaciones de gestaciones por aspiración, en que la obtención del producto completo es imposible por el método, el examen radiológico permite obtener morfología ósea fetal desde muy temprano en la gestación. Este examen puede ser muchas veces en estos casos, la única documentación de una alteración fetal detectada, por ejemplo, por ultrasonido prenatal. El examen de imágenes debe incluir diferentes proyecciones y planos e incluso. En muchos casos, es posible efectuar examen de estructuras específicas tales como el sistema urinario, cardiovascular y SNC utilizando inyecciones de medio de contraste. En nuestras series de autopsias, el examen radiográfico fue importante y decisivo en el diagnóstico en 6% de los casos, importante para la documentación específica de alteraciones en 18% de los casos y parte del examen pero no importante en cerca del 75% de los casos. El examen radiológico fue la única forma de documentación de estructuras fetales en casos de terminaciones tempranas por aspiración (n=22) en el 100% de los casos.

La utilización de estudios especiales que proveen más contraste para tejidos blandos (xerorradiografía –ya en desuso- o equipos empleados para mamografías) dan una mejor definición,

especialmente en fetos pequeños, que los equipos radiológicos convencionales. Posterior a la documentación fotográfica y radiográfica, debe procederse al examen fetal. Tomar todas las mediciones posibles y de emplear tablas estandarizadas para la edad gestacional de medidas fetales. Existen numerosas publicaciones con estas tablas estandarizadas y textos que ayudaran al clínico a identificar la distribución de medidas de longitud y peso de múltiples órganos y estructuras fetales (algunas medidas obtenidas prenatalmente pueden, si no hay tablas postnatales, ser usadas como proxis) incluso para poblaciones latinoamericanas específicas (35-39).

Una descripción completa de la técnica estándar de autopsia se presenta en el libro de Winter (38). Sin embargo algunos puntos deben enfatizarse: 1.- Debe incluir una historia familiar y personal muy completas; 2.-La autopsia fetal debe ser tan extensa como la autopsia realizada en un adulto; 3.- Debe incluir el examen detallado de todo el feto, tanto externa como internamente; 4.- Debe incluir antropometría completa y comparación de las medidas contra tablas estandarizadas; 5.- Debe incluir examen radiológico y documentación fotográfica completa; 6.- Debe incluir examen placentario en todas las ocasiones; 7.- Siempre debe remitirse muestras o debe realizarse examen microscópico; 8.- Deben tomarse muestras de tejidos o fluidos para cariotipo fetal y exámenes de laboratorio que incluyan exámenes para enfermedades infecciosas de acuerdo a sospecha clínica o a la prevalencia de enfermedades infecciosas específicas; 9.- Debe hacerse banco de tejidos fetales y placentarios en caso de requerir exámenes posteriores (por ejemplo para examen molecular); 10.- En casos especiales debe enviarse (o considerarse) muestras para exámenes de químicos y toxinas

De especial consideración es la disección para el examen interno de fetos muy pequeños o macerados. En estos casos la experiencia del grupo sugiere el estudio en secciones transversales. Si el equipo que hace el examen tiene a un obstetra perinatologo, la fijación del producto en solución estándar de formaldehído y su posterior sección en cortes, le dará la aproximación más cercana posible a un examen ultrasonográfico fetal. Incluso con maceraciones extensas, es posible en muchos casos el análisis de la forma de órganos y estructuras fetales que puede orientar a un diagnóstico específico. Por último, el estudio placentario debe ser completo y documentado en similar forma al examen fetal., Winter y Potter (38-40)

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DW. Dysmorphology (teratology). Medical Progress, 69(6), 1150-1169.
2. Aase JM. Diagnostic dysmorphology. New York: Plenum Medical Book Company, 1990.
3. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* (2013) 122: 1160-7
4. Berghella V, Pagotto L, Kaufman M, Huhta JC, Wapner RJ. Accuracy of prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Fetal diagnosis and therapy* (2001) 16: 407-12.
5. Richmond S, Atkins J. A population-based study of the prenatal diagnosis of congenital malformation over 16 year. *BJOG : an Inter J Obstet Gynaec* (2005) 112: 1349-57.
6. Hoyme HE1, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, Robinson LK, Msall ME, Allanson JE. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics*. (1990) 85:743-7.
7. Quirk J, Gerald FJ, Collins H, Breckenridge I, West J, Hassad SJ, Wagner C. Outcomes of

-
- newborns with gastroschisis: the effects of mode of delivery, site of delivery, and interval from birth to surgery. *Amer J Obstet Gynecol* (1996).174: 1134
8. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij – Keers C, Barber A, Van Der Molen Mink, Van Den Boogaard MJH. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: When is prenatal genetic analysis indicated? *J Med Genetics* (2012) 49:490-9.
 9. Paladini d, Greco E, Sglavo G, D'Armiento MR, Penner I, Nappi C. Congenital anomalies of upper extremities: prenatal ultrasound diagnosis, significance, and outcome. *Amer J Obstet Gynecol* (2010) .202: 596.e1-596.e10.
 10. Catte L, Keersmaeker B, Claus F. Prenatal Neurologic Anomalies. *Pediatric Drugs*, (2012) 14: 143-155.
 11. Ojala T, Ritvanen A, Pitkänen O. Prenatal screening and diagnosis of severe congenital heart defects in Finland. *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja*, 2013, Vol.129(22), pp.2367-74.
 12. Jouannic JM, Thieulin AC, Bonnet D, Houyel L, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Measurement of nuchal translucency for prenatal screening of congenital heart defects: a population-based evaluation. *Prenatal diagnosis*, 2011, Vol.31(13), pp.1264-9.
 13. Yoshikane Y, Yoshizato T, Otake Y, Fusazaki N, Obama H, Miyamoto S, Hirose S. Four-year experience with prenatal diagnosis of congenital heart defects at a single referral center in Japan with focus on inaccurately diagnosed cases. *Journal of Medical Ultrasonics*, 2012, Vol.39(4), pp.235-240.
 14. Cragan JD, Gilboa SM. Including prenatal diagnoses in birth defects monitoring: Experience of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2009, Vol.85(1), pp.20-29.
 15. Siffel C, Correa A, Cragan JD, Alverson CJ. Prenatal diagnosis, pregnancy terminations and prevalence of Down syndrome in Atlanta. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, 2004, Vol.70(9), pp.565-71.
 16. Honein MA, Paulozzi LJ, Cragan JD, Correa A. Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registries. *Teratology*, 1999, Vol.60(6), pp.356-64.
 17. Chan A, Robertson EF, Haan EA, Keane R J, Ranieri E, Carney A. Prevalence of neural tube defects in south australia, 1966-91: effectiveness and impact of prenatal diagnosis. *British Medical Journal*, 1993, Vol.307(6906), p.703.
 18. Jegatheeswaran A, Oliveira C, Batsos C, Moon-Grady AJ, Silverman NH, Hornberger LK, Coyte P, Friedberg MK. The cost benefit of prenatal ultrasound detection of congenital heart disease and utility of increased prenatal sonographer training. *JACC* 2011 (April 5); 57, Issue 14: E475.
 19. Bucher HC, Schmidt JG. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Metaanalysis of various outcome measures. *Br Med J* 1993;307: 13-17.
 20. Blaas, HK, Sturla Hall EN; Sevald B. Three-dimensional fetal ultrasound. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2000, Vol.14(4), pp.611-627.
 21. The cost-effectiveness of targeted or universal screening for vasa praevia at 18–20 weeks of gestation in Ontario.
 22. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Beazoglou T, Knuppel RA. Routine second-trimester ultrasonography in the United States: A cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:655-60.
-

23. Elejalde BR, de Elejalde MM. Fetal Phenotypic analysis. *Indian J Pediatr* 1986;53:477-488.
24. Elejalde BR, de Elejalde MM: información personal, 1998, 2013.
25. Nicolaides KH, Snijders RJM, Campbell S, Gosden CM, Berry C. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *The Lancet*, 1992, Vol.340(8821), pp.704-707.
26. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* (1994) 84: 420-3.
27. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for Down syndrome screening: A cost-effectiveness analysis. *Amer J Obstet Gynecol* (2002) 187: 1239-1245.
28. Michailidis GD, Spencer K, Economides DL. The use of nuchal translucency measurement and second trimester biochemical markers in screening for Down's Syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001, Vol.108(10), pp.1047-1052.
29. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein a and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 1994, Vol.84(6), pp.918-922.
30. Ball S, Wright D, Sodre D, Lachmann R, Nicolaides KH. Temporal Effect of Afro-Caribbean Race on Serum Pregnancy-Associated Plasma Protein-A at 9-13 Weeks' Gestation in Screening for Aneuploidies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2012, Vol.31(3), p.162-169.
31. Kott B, Dubinsky TJ. Cost-effectiveness model for first-trimester versus second-trimester ultrasound screening for down syndrome. *Journal of the American College of Radiology*, 2004, Vol.1(6), pp.415-421.
32. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1999, Vol.13(3), pp.167-70.
33. The 11-14 week scan: The diagnosis of fetal abnormalities. Kypros H, Nicolaides, Neil J, Sebire & Rosalinde J.M Snijders. Parthenon Publishing, 1999. ISBN 1-85070-743-X.
34. Levi S, Hyjazi Y, Schaaps J-P, Defoort P, Coulon R, Buekens P. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian multicentre study. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1991; 1: 102-10.
35. Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. *BrMedJ* 1991; 103: 1165-69.
36. Cronk CE, Kurtz AB, Rosenthal E. Relationship of fetal ultrasound measurements to postnatal anthropometric variables and maternal measurements. *Human biology*, 1986, Vol.58(1), pp.43-59.
37. Barrios-prieto E, Martínez-ceccopieri DA, Torres-mercado AJ, Fajardo-dueñas S, Panduro-barón JG. Reference tables of fetal biometry for people in the West of México. *Ginecología y obstetricia de México*, 2013, Vol.81(6), pp.310-20.
38. Alarcón RJ, Alarcón VJ, Hering AE, Buccioni VR. Curvas antropométricas de recién nacidos chilenos Anthropometric growth curves in Chilean newborns. *Revista Chilena de Pediatría*, 2008, Vol.79(4), p.364.
39. *The Malformed Fetus and Stillbirth*. Winter RM, Knowles SAS, Bieber FR, Baraitser M. John Wiley & Sons. 1988.
40. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*. Editor: Gilbert-Barnes E. Mosby-Elsevier, Second Edition, 2007.

CAPITULO IV
RESTRICCIONES NUTRICIONALES Y
PROGRAMACION FETAL

YODO EN LA GESTACIÓN, RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA FETAL Y DEL ADULTO

**Dra. Mercedes Valverde Pareja,
Dra. M.^a del Mar Sánchez Gila,
Dr. Alberto PuertasPrieto,
Dr. José Luis Gallo Vallejo.**

Servicio de Obstetricia y Perinatología, Hospital Virgen de las Nieves, Universidad de Granada
Granada. España

Introducción

¿Qué es el yodo?

El Yodo fue descubierto como nuevo elemento por el químico francés Bernard Courtois en 1811. El nombre procede del griego “ioeídés” que significa “de color violeta”. Perteneció a la familia de los halogenados y su símbolo químico es I. Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, rara vez en concentraciones altas y nunca en forma elemental. (1)

La mayoría del yodo se encuentra en los océanos, donde ha sido arrastrado desde la superficie de la tierra por la nieve y las lluvias durante las glaciaciones, y como consecuencia la superficie de la tierra es pobre en yodo, especialmente en las zonas más montañosas y alejadas del mar. Así el agua y los alimentos naturales, salvo el pescado del mar y otros productos marinos, son pobres en yodo, y en estas condiciones el déficit nutricional de yodo es la norma habitual. (1)

¿Para qué sirve el yodo?

Su carácter de elemento esencial para el hombre y los animales, que se conoce desde hace más de un siglo, se debe a que es necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas, las cuales juegan un papel fundamental en el metabolismo de la mayor parte de las células y en el proceso de crecimiento y desarrollo de todos los órganos, especialmente del cerebro humano. (1) Su deficiencia dificulta o impide el aumento fisiológico de la Tiroxina (T4) materna de la cual depende el correcto desarrollo de la corteza cerebral fetal.

Hay varios hechos que debemos reseñar sobre el yodo:

- No se puede almacenar en el organismo, por lo que debe ingerirse diariamente.
- La carencia de yodo constituye una importante amenaza para la salud y el desarrollo de la población mundial, en especial para los niños y las embarazadas.
- El efecto más importante del déficit de yodo es la disminución irreversible del desarrollo cerebral del feto y el niño, produciendo retraso mental, que en los casos más graves puede alcanzar el cretinismo.
- “El déficit de yodo es, después de la inanición extrema, la causa más frecuente de retraso mental y parálisis cerebral evitable del mundo, según publicó la OMS en 20012.

Necesidades de yodo.

Las necesidades de yodo varían a lo largo de la vida, y proporcionalmente son mayores en la

edad infantil. La dosis de yodo recomendada es de tan solo 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ desde el nacimiento hasta los 12 meses, 90 $\mu\text{g}/\text{día}$ de 1 a 6 años, 120-150 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante la adolescencia y la edad adulta, 250-300 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante el embarazo y 225-350 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante la lactancia.

La cantidad de yodo necesario para toda una vida es de tan solo unos 4 g, pero es preciso ingerirlo diariamente porque no podemos almacenarlo en el organismo. (1,3) Durante la lactancia materna la leche de la madre sí contiene yodo, siendo la única fuente del oligoelemento del lactante durante un periodo de la vida en que el desarrollo cerebral sigue necesitando las hormonas tiroideas. La glándula materna concentra el yodo circulante materno; es por eso que las necesidades de yodo de la madre siguen estando aumentadas, concentra todo el yodo disponible en detrimento de las reservas tiroideas. (4)

En 2005 la OMS recomendaba una ingesta de yodo de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ para las mujeres durante la gestación y de 250 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante la lactancia (5); a partir de 2007 se incrementaron los valores para la gestante a 250 $\mu\text{g}/\text{día}$. (6) El Instituto de Medicina de Estados Unidos recomienda desde 2006 una ingesta de yodo de 220 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante la gestación y de 290 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante la lactancia. (7) La OMS ha establecido que dosis de suplementación superiores a 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ no proporcionarían beneficios adicionales para la salud y, teóricamente, podrían asociarse con empeoramiento de la función tiroidea. Los valores máximos de yodo tolerables en la ingesta diaria (a través de la dieta y la administración de preparados que contienen yodo) han sido fijados en 600 $\mu\text{g}/\text{día}$ por el Comité Científico sobre Alimentación de la Comisión Europea; en 800 $\mu\text{g}/\text{día}$ por la Food and Nutrition Board-Institute of Medicine (EE.UU.) y en 930 μg totales/día (de los que 500 μg se aportarían mediante suplementos) por la Food Standards Agency (Reino Unido). (8)

La Asociación Americana de Tiroides recomienda en sus guías de 2011 (9) que todas las mujeres de Estados Unidos embarazadas, lactantes o que planifican un embarazo, ingieran diariamente suplementos dietéticos que aporten 150 μg de yodo. En 2012 la Endocrine Society (10) ha recomendado que los polivitamínicos prenatales deberían contener entre 100 y 200 μg de yodo por dosis. Como ha sido señalado la adición de 150 μg de yodo diario no entraña ningún riesgo, incluso en mujeres con una adecuada repleción de sus depósitos tiroideos de yodo.

Déficit de yodo

En 1983, Hetzel introduce un concepto novedoso: la “ingesta insuficiente de yodo” que se manifiesta con una serie de problemas muy variados, y aparentemente desconectados entre sí, a los que llamó genéricamente “Trastornos por Deficiencia de Yodo (TDY)”, cuyas características dependerán de la intensidad del déficit y del momento de la vida en que se produzca. (11)

Se debe entender correctamente el problema del déficit de yodo, ya que la consecuencia más grave no es la producción de bocio, aunque sea un serio problema de salud y un valioso indicador de yododeficiencia, sino la repercusión negativa e irreversible que cualquier grado de déficit de yodo en una mujer embarazada tiene sobre el desarrollo cerebral de su hijo. (12)

En el embarazo es frecuente el déficit subclínico. Las necesidades están aumentadas (durante el embarazo y la lactancia). Este aumento de necesidad de yodo es debido a las siguientes causas: (2)

- a) Estimulación de la producción de hormonas tiroideas, en especial de la T4 en un 50%, aproximadamente; debido al aumento de la gonadotropina coriónica humana y al aumento del volumen tiroideo.
- b) Transferencia de hormonas al embrión, especialmente en la primera mitad de la gestación. En este primer trimestre se produce un “pico” de T4 libre (T4L) circulante que es muy importante para el desarrollo de la corteza cerebral. Pero en la segunda mitad de la gestación el tiroides fetal necesita también yodo para la síntesis y secreción de sus propias hormonas tiroideas.
- c) Aumento de las pérdidas renales de yodo por el aumento del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular.

El déficit durante la gestación puede ser:

- **Leve o subclínico:** Cuyas manifestaciones clínicas pueden ser:

- Disminución del coeficiente intelectual.
- Aumento de la prevalencia del síndrome de hiperactividad y déficit de atención.

- **Mayor:** Con expresión clínica como:

- Aumento de la mortalidad perinatal.
- Aumento de incidencia de abortos, prematuridad y malformaciones.
- Cretinismo: Puede ser de dos tipos:
 1. Neurológico: Deficiencia mental, sordomudez,...
 2. Mixedematoso: Enanismo, deficiencia mental,...

La hipotiroxinemia materna multiplica por 5 el riesgo de que su hijo solo tenga el 85% del cociente intelectual medio normal.

Incluso en zonas con yodo-deficiencia leve, una de cada tres embarazadas puede tener nutrición deficiente en yodo sobre todo en la primera mitad de la gestación.

La deficiencia de yodo subclínica es difícilmente diagnosticable y se da incluso en zonas sin deficiencia de yodo.

Estrategias para solventar el déficit de yodo.

La malnutrición de micronutrientes o “hambre oculta”, fue reconocida en la Cumbre Mundial a favor de la Infancia de 1990 como un factor contribuyente en la mitad de las muertes de los niños menores de 5 años. El efecto inmediato de esta cumbre fue que los 71 jefes de estado y los representantes de otros 159 gobiernos reunidos, asumieron por primera vez la malnutrición de micronutrientes como un problema grave y generalizado, que precisaba de una solución, así contrajeron un compromiso común e hicieron un llamamiento urgente y universal para que se brindara un futuro mejor a todos los niños en el que se contemplaba la ausencia de los TDY para el año 2000. En 1998, 170 países ya tenían comités de expertos a nivel nacional para coordinar

los programas de erradicación de los TDY mediante la yodación universal de la sal. La yodación de la sal se empleó por primera vez en Suiza en 1922, en EEUU en 1924 y en los países andinos de Sudamérica en los años 50-60s. Así gracias a una colaboración entre los gobiernos, la industria salinera, la agencia internacional para el desarrollo y las ONGs, la meta propuesta en la Cumbre Mundial de 1990 de erradicar las yodo deficiencias en el año 2000, está cada vez más próxima aunque aún no se ha alcanzado. En 1990, el consumo de sal yodada a nivel mundial era del 20% mientras que en el año 2000 alcanzaba el 70%. Gracias a este medida, alrededor de 91 millones de niños son protegidos cada año de sufrir algún grado de deterioro neurológico y problemas de aprendizaje. (13)

Fig 1.
Consumo de sal yodada en el mundo. UNICEF 2007



Dentro de las distintas estrategias de los distintos países para limitar y erradicar los TDY cabe destacar el ejemplo de Australia, donde el cambio en las practicas ganaderas ha supuesto la reaparición de yodo-deficiencia moderada con un elevado riesgo de gravedad para gestantes y mujeres durante la lactancia, así desde 2009 se estableció de forma obligatoria el uso de yodo en la fabricación del pan. En 2010 el gobierno australiano publicó las recomendaciones de consumo de yoduro potásico 150µg/día para todas las mujeres durante la gestación y la lactancia, tras asumir que la yodación obligatoria del pan no era capaz de cubrir las necesidades de yodo durante el embarazo y la lactancia.

Enfermedades originadas por déficit de yodo.

Los TDY son la expresión del efecto de la hipotiroxinemia sobre el crecimiento y desarrollo humano, e incluyen el bocio endémico a todas las edades, el incremento de los abortos, de las malformaciones congénitas, de la mortalidad fetal y de la morbimortalidad perinatal.

El efecto más importante del déficit de yodo, es la disminución irreversible del desarrollo cere-

bral del feto y el niño, produciendo retraso mental, que en los casos más graves puede llegar hasta el cretinismo²

En las gestantes sanas con suficiencia de yodo, el embarazo implica, un incremento en los requerimientos de hormonas tiroideas. El tiroides materno debe ajustar la liberación hormonal para conseguir un estado de equilibrio. Esto sólo se puede conseguir con un aumento proporcional de la producción hormonal, que depende directamente de la biodisponibilidad de yodo de la dieta. Así cuando la capacidad funcional de la glándula tiroides está alterada, por ejemplo, por un déficit de yodo, estas modificaciones en los parámetros tiroideos pueden no ser bien compensadas y terminan por un fracaso en los mecanismos de adaptación. (14)

En caso de déficit de yodo, el organismo activa mecanismos de autorregulación según los cuales predomina la síntesis de T3 respecto a la T4, como medida de ahorro de yodo. Eso da lugar a una situación de hipotiroxinemia materna, definida como una disminución de los niveles de T4L en plasma pero con niveles normales de T3L y TSH circulantes. (15) Esta situación es una alteración bioquímica que aparece en mujeres embarazadas sanas sin manifestaciones clínicas ni patología tiroidea subyacente, por tanto se produce cuando el aporte diario de la dieta en yodo es insuficiente y determina una incapacidad materna para garantizar un adecuado aporte de T4 al embrión que permita el correcto desarrollo de las estructuras neurológicas. La situación de hipotiroxinemia materna en la primera mitad de la gestación es la principal responsable de las alteraciones en el desarrollo neurológico del embrión y el feto y produce unas lesiones que son permanentes e irreversibles.

Se ha demostrado la existencia de receptores de hormonas tiroideas ampliamente distribuidos en las neuronas, así como en las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos). A nivel neuronal las hormonas tiroideas actuarían como “cofactores” favoreciendo la expresión de determinados patrones de genes implicados en los procesos de crecimiento axonal y dendrítico, formación de sinapsis, mielinización, migración celular y proliferación de poblaciones celulares específicas. Así las hormonas tiroideas favorecen la proliferación de precursores de oligodendrocitos maduros (productores de la vaina de mielina), también intervienen en la maduración de las células gliales radiales, directamente implicadas en los procesos de migración neuronal hacia las diferentes capas del córtex cerebral. Además existe una implicación directa de las hormonas tiroideas en el desarrollo y maduración de células gliales en áreas cerebrales específicas como el hipocampo o el cerebelo. No existe afectación del tronco encefálico ni de elementos medulares, por lo que no se produce afectación motora directa, sino alteración en las funciones de coordinación motriz, también se producen alteraciones en zonas de integración del córtex, denominadas zonas “silenciosas” de la corteza asociativa. Estas afecciones no tienen traducción clínica perinatal pero se manifestarán tardíamente durante los primeros años de la vida y hasta la edad escolar. (16)

En los seguimientos de hijos de madres con hipotiroxinemias detectados en el primer trimestre de la gestación se ha encontrado un descenso en las puntuaciones obtenidas para las escalas de medida del desarrollo psicomotor (escala de Bayley), en concreto en aquellos test que valoran la coordinación visomotora, manipulación, comprensión en la relación de objetos, imitación y

desarrollo del lenguaje precoz. (17)

Más recientemente se ha relacionado la deficiencia de yodo como factor causal del síndrome de hiperactividad infantil y déficit de atención en la edad infantil. (18)

Nutrición y yodo.

Tal y como se ha comentado anteriormente la yodación del agua de consumo constituye una medida eficaz para disminuir los TDY e incluso erradicarlos. Con esta medida los distintos gobiernos luchan contra este déficit. Además las estrategias para suplementar con yodo el embarazo y la lactancia pasan por:

- Dieta rica en alimentos ricos en yodo, tales como el pescado y la leche.
- Consumo de sal yodada. Pero esto, a pesar de ser una medida excepcional para intentar erra-

Tabla 1
Trastornos por Déficit de Yodo (TDY)

FETO	NEONATO	INFANCIA Y ADOLESCENCIA	ADULTO
Abortos Fetos muertos Anomalías congénitas Aumento de la mortalidad perinatal Aumento de la mortalidad infantil Cretinismo neurológico: déficit mental Sordera y sordomudez Diplejia espástica Estrabismo Cretinismo mixedematoso: enanismo Déficit mental Hipotiroidismo Aspecto mixedematoso Defectos psicomotores y debilidad mental	Bocio neonatal Hipotiroidismo neonatal	Bocio Hipotiroidismo juvenil Alteración del desarrollo intelectual Retraso del desarrollo físico	Bocio con sus complicaciones Hipotiroidismo Alteración de la función intelectual Hipertiroidismo inducido por yodo

dicar en las zonas endémicas de déficit de yodo es insuficiente para suplir las necesidades de la mujer gestante o lactando.

- Suplementos nutricionales de yodo. Se ha establecido que un aporte profiláctico de 200 µg de yoduro potásico es suficiente para evitar la hipotiroxinemia asintomática durante el embarazo

y evitar las diferencias dietéticas entre las gestantes; sin producir ningún efecto secundario si la yodemia resultase ser adecuada.

Según la OMS y UNICEF en 2007, el suplemento en yodo es necesario en las embarazadas; incluso en aquellas que se encuentran en el tramo de consumo del 90% de sal yodada⁶.

SUPLEMENTOS NUTRICIONALES CON YODO

Una vez definido el aumento de las necesidades de yodo durante el embarazo y la lactancia y la existencia de numerosas zonas endémicas de déficit de yodo es fácilmente comprensible la indicación de aportes farmacológicos de yodo durante el embarazo y la lactancia que garanticen estas necesidades especiales en este periodo de la vida.

Respecto al inicio de estos suplementos deberán iniciarse lo antes posible, una vez conocido el embarazo e incluso idealmente sería recomendable iniciar una triterapia con yodo, ácido fólico y vitamina B12 de forma preconcepcional, unos 3 meses previos a la gestación, cuando se inicia la planificación de la misma. Los suplementos deben contener una dosis de al menos 200 µg/día durante el embarazo y unos 300 µg/día durante la lactancia⁶.

SITUACIÓN ACTUAL

La relación entre la carencia de yodo y las alteraciones fetales antes mencionadas está establecida desde los años 80, en múltiples estudios. Durante las últimas décadas diversas investigaciones han demostrado que durante la gestación y la lactancia no solo la yodo-deficiencia grave, sino también las formas leves y moderada, puede dar origen a importantes complicaciones materno-fetales. (19) Los estudios más actuales siguen expresando que los niveles de yodo presentes en la ingesta están estadísticamente relacionados con los síntomas de Déficit de atención /hiperactividad de los niños (p=0,001). (20)

Los efectos de la suplementación yodada en gestantes de zonas con yododeficiencia moderada en Europa han sido evaluados por diferentes estudios. Hay dos estudios publicados en 2009 (21,22) que afirman que la suplementación yodada de las mujeres gestantes con déficit de yodo moderado (yoduría entre 50-150 µg/día) disminuyó el volumen tiroideo materno y del neonato y redujo los valores de tiroglobulina del cordón umbilical. Estos estudios analizaron la situación psiconeurológica de los niños y constataron que la suplementación yodada en fases precoces de la gestación mejora el desarrollo neurocognitivo.

Por otro lado; una revisión de la biblioteca Cochrane publicada en 2017 nos habla de que aquellos estudios realizados en gestantes que recibían suplementos de yodo presentaron una probabilidad de un 34% menor de mortalidad perinatal; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 0.66; 95% CI 0.42-1.03). Así los autores de dicha revisión concluyen que aún hoy hay poca evidencia para obtener una adecuada conclusión sobre los beneficios de la suplementación rutinaria con yodo en las mujeres durante y después de la gestación. Lo que sí está demostrado es un descenso de la probabilidad de hipertiroidismo en el postparto. (23)

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Morreale de Escobar G. Yodo y embarazo. En: Yodo y Salud en el Siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2004; 51:14-25
 - 2- World Health Organization. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. 2 de. Geneva, Switzerland: Department of Nutrition, World Health Organization, 2001.
 - 3- Delange F. Iodine requirements during pregnancy, lactation and the neonatal period and indicators of optimal iodine nutrition. *Public Health Nutr.* 2007; 10: 1571-80
 - 4- Ares S, Morreale de Escobar G, y Quero J. 1999. Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro. *An Esp Pediatr.* 125; 50: 47-51
 - 5- FAO / WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
 - 6- WHO/UNICEF: Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint statement of the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007
 - 7- Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2000. p258-89.
 - 8- Velasco I, Santiago P, Anarte MT, Soringuer F. Safety of iodine supplementation during pregnancy in mild-to-moderate iodine deficient areas. *Med Clin (Barc).* 2009; 132:565-6.
 - 9- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and post-partum. *Thyroid.* 2011;21: 1081-125.
 - 10- de Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543-65.
 - 11- Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet.* 1983; 2:1126-1129.
 - 12- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 217-220.
 - 13- WHO, UNICEF, ICCIDD. Progress towards the elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD). WHO publ. Geneva. 1999: 1-33.
 - 14- Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 18: 133-152.
 - 15- Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F; Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia maternofetal. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, Pombo y col. 4ª Edición. 2010.
 - 16- Avila D, Mardones F, Cardona A, Rodriguez M, Karchmer S. Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat.* 2015; 18:166
 - 17- Pop VJ, Brouwers E, Vader HL, Vulsmá T, Van Baar AL, De Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow-up study. *Clin Endocr.* 2003;59: 282-288.
 - 18- Vermiglio F, Lo Preti VP, Moleti M, Tortorella G, Scaffiddi G, Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisa A, Artemisia A, Trimarchi F. Attention deficit and hyperactivity disorders in the
-

offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 6054-6060.

19- Delange F. Iodine deficiency as cause of brain damage. *Postgrad Med J.* 2002;77: 217-20.

20- Abel MH, Ystrom E, Caspersen IH, Meltzer HM, Aase H, Torheim LE, Askeland RB, Reichborn-Kjennerud T, Brantsaeter AL. Maternal Iodine Intake of Offspring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a Large Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2017; 9: E1239.

21- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid.* 2009; 19:511-9.

22- Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sanchez- Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3234-41.

23- Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne Ba, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3: DC011761.

FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA COMO FACTOR DE PROGRAMACIÓN EN EL NEURODESARROLLO FETAL

Dra. Ines Velasco 1

Dr. Peter Taylor 2

1 Médica. Hospital de Riotinto, Minas de Riotinto
Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol
Universidad Autónoma de Barcelona, España.

2 Médico. Division de Infectología e Immunología
Cardiff University, Cardiff, United Kingdom.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) intervienen directa o indirectamente en numerosos procesos de crecimiento y desarrollo fetales. (1) La disponibilidad de hormonas tiroideas a lo largo de la vida intrauterina resulta esencial para la correcta activación de numerosos procesos fisiológicos tales como la maduración de tejidos, el crecimiento somático, el efecto anabólico sobre el metabolismo fetal y, muy especialmente, el neurodesarrollo. Por todo ello, en los últimos años se ha asistido a un interés creciente de la función tiroidea materna como condicionante de un ambiente intrauterino adecuado para la correcta programación metabólica y neurosicológica del embrión y feto en desarrollo. (2)

FISIOLOGÍA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA

El embarazo constituye un periodo de intensas modificaciones de la economía tiroidea, con objeto de hacer frente a las demandas metabólicas impuestas por gestación, así como para garantizar una adecuada transferencia de hormonas tiroideas al feto. Estas modificaciones representan el ajuste necesario entre la antigua situación de equilibrio (preconcepcional) y el nuevo equilibrio (gestacional) de la economía tiroidea. Los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo materno de hormonas tiroideas durante el embarazo (3) aparecen en la Figura 1 y son los siguientes: 1. Efecto TSH-Like de la gonadotropina coriónica humana (beta-hCG). 2. Aumento de la globulina transportadora de T4 (TBG). 3. Modificaciones en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. Papel de las desyodasas. 4. Cambios en el status nutricional de yodo de la gestante.

Con todo ello, se produce un claro efecto neto de estimulación sobre la glándula tiroidea materna que viene determinado por la hCG durante la primera mitad de la gestación y, muy particularmente, durante el primer trimestre. (4) No obstante, el incremento en las necesidades de hormona tiroidea que impone el feto en desarrollo se mantiene a lo largo de todo el embarazo. Este concepto es fundamental para entender las alteraciones tiroideas que se observan en condiciones patológicas tales como la deficiencia de yodo o el hipotiroidismo, caracterizados por la incapacidad para conseguir un adecuado ajuste por parte de la maquinaria glandular. De hecho, el ajuste de la economía tiroidea puede conseguirse sólo a través de un incremento constante en la liberación de T4 por parte de la glándula durante este periodo.

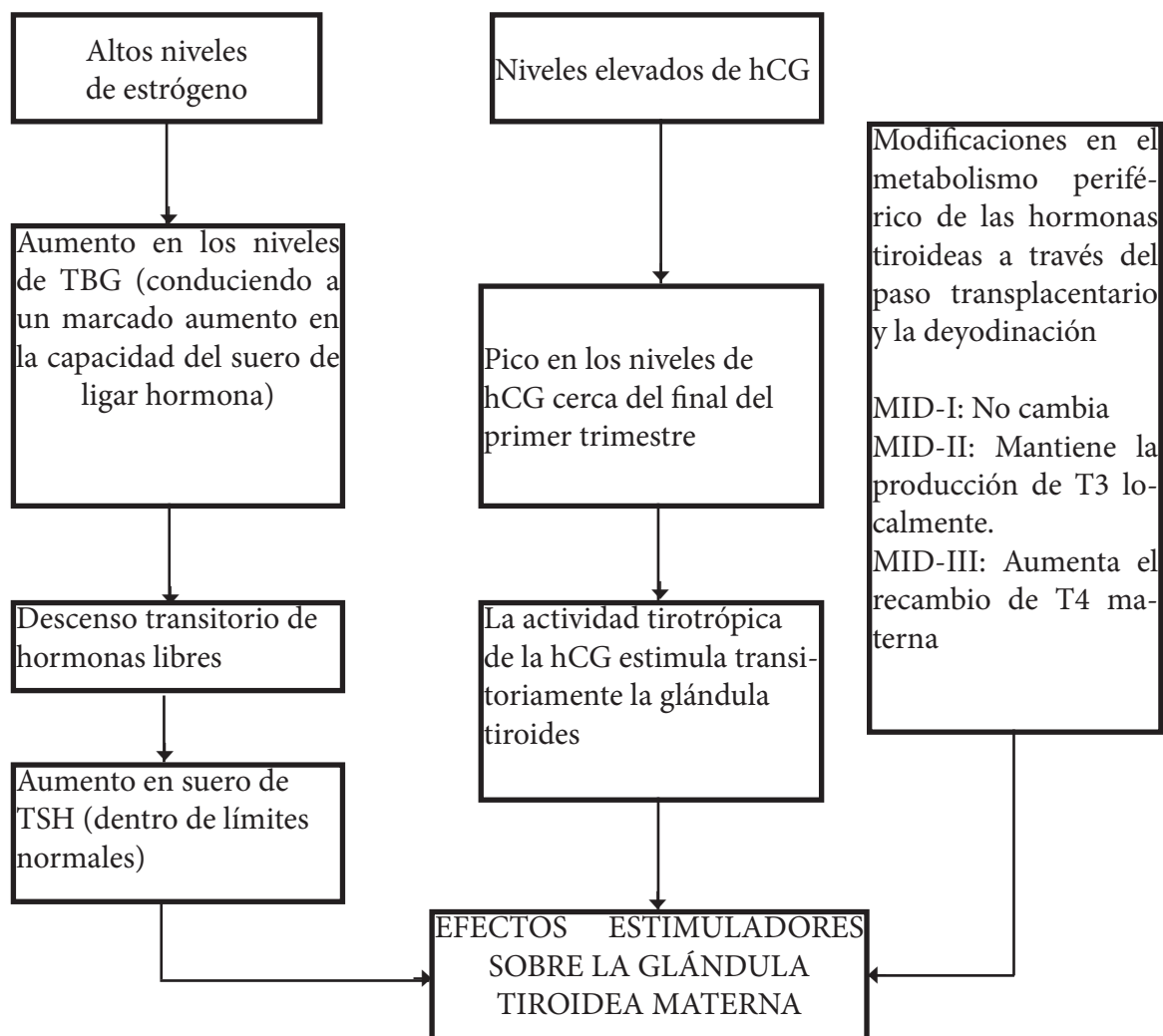


Figura 1: Estimulación de la función tiroidea materna durante el embarazo (5).

TEST DE FUNCIÓN TIROIDEA DURANTE EL EMBARAZO

La adaptación del metabolismo tiroideo a las nuevas necesidades supone un cambio significativo en los parámetros de función tiroidea que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos (Tabla 1).

A esto deben sumarse otros factores, tales como el método de detección empleado en el laboratorio (7) o la edad gestacional en el momento de la determinación. (8) Todo ello conlleva una enorme variabilidad en los resultados obtenidos, dependiendo del laboratorio, incluso dentro de la misma población. (9) Por todo ello, en la Guía de la Asociación Americana de Tiroides publicada en 2017, se recomienda la utilización de rangos de referencia ajustados para cada población y para cada trimestre de gestación. (10) Para determinar estos valores de normalidad deberían

incluirse sólo mujeres gestantes sin enfermedad tiroidea conocida, una ingesta adecuada de yodo y un estado negativo de los anticuerpos anti-peroxidasa (TPO).

TABLA 1

Cambio fisiológico	Cambio en el test de función tiroidea
Aumento TBG	Aumento concentración sérica de T4 y T3 totales.
Elevación hCG primer trimestre	Descenso de TSH y elevación de T4 libre
Segundo y tercer trimestre	Descenso de T4 libre y T3 libre (dentro del rango normal)
Aumento volumen plasmático	Aumento pool de T4 y T3
Aumento de la deydinasa tipo III (deyodificación anillo interno) debido al aumento de la masa placentaria	Aumento de la degradación de T4 y T3, provocando un aumento en los requerimientos para aumentar la producción hormonal
Agrandamiento del tiroides (en algunas mujeres)	Aumento de tiroglobulina sérica
Aumento aclaramiento de yodo	Disminución de la producción hormonal en áreas deficientes de yodo

Tabla 1: Cambios fisiológicos en el embarazo que influyen los test de función tiroidea (6).

FISIOLOGÍA DEL TIROIDES FETAL

La tiroides es la primera glándula endocrina en aparecer y deriva del tracto digestivo. Su primordio puede visualizarse a los 16-17 días de gestación, cuando está en contacto con el corazón. A las 3-4 semanas se presenta como una vesícula pegada a la cavidad bucal, y a las 6 semanas ya se aprecian en ella los dos lóbulos compuestos por una masa sólida de tejido que se va expandiendo bilateralmente a medida que desciende caudalmente. Hacia las 7 semanas se rompe su pedúnculo de anclaje y alcanza su posición definitiva en la parte anterior e inferior del cuello. La embriogénesis se completa entre las 10-12 semanas de gestación (11). Sin embargo, la síntesis eficaz de hormonas tiroideas de origen fetal no parece ser significativa hasta las 18-20 semanas de gestación. Este es el período en que se establecen definitivamente las conexiones vasculares hipotálamo-adenohipofisarias, aumenta la secreción de TSH fetal y aumentan las concentraciones de T4 en la circulación fetal.

La TSH fetal responde a la administración de TRH a partir de las 25 semanas de gestación y de hecho, el incremento en la TSH fetal en respuesta a la TRH es mayor en el feto que en la madre, ya sea por incremento en la liberación o por limitaciones en la degradación de la TSH, atribuibles a la inmadurez del sistema de aclaramiento por parte de glicoproteínas hepáticas (11). La concentración de TBG en plasma fetal aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, lo que refleja la maduración del hígado fetal y su respuesta a la estimulación estrogénica. Este

aumento en la TBG fetal determina un incremento progresivo del pool extratiroideo de T4. Además, la concentración de T4 libre en suero fetal aumenta entre las 18-20 semanas y las 35-37 semanas, debido a una mayor secreción de hormonas en respuesta al estímulo de la TRH sobre la hipófisis y a la posterior estimulación del parénquima tiroideo por la TSH. Este aumento es contrario a lo que ocurre en adultos en los que la relación TSH y T4 es inversa. Los principales hitos del desarrollo de la fisiología tiroidea fetal aparecen recogidos en la Tabla 2.

TABLA 2

6 semanas	T4 está presente en el líquido celómico (de origen materno)
7- 10 semanas	Se identifican las células foliculares (estado precoloide)
10- 18 semanas	Los receptores nucleares de T3 están presentes; la T3 (principalmente de origen materno) unida a los receptores del tejido cerebral aumenta al menos 10 veces. ⁴⁰
11- 15 semanas	La tiroglobulina está presente y se detecta T4 (de origen fetal)
26 semanas	La glándula fetal es completamente operacional
36-40 semanas	Se desarrollan los mecanismos de autorregulación tiroidea (efecto Wolff-Chaikoff), pero persiste la inmadurez de los mecanismos de escape al exceso de yodo.
A término	Una fracción significativa (del 20-30%) de la T4 de cordón es todavía de origen materno
A lo largo del embarazo	Las funciones tiroideas fetal y materna son reguladas autónomamente; sin embargo, el yodo transferido desde la madre es el que determina la producción de hormonas tiroideas fetales

Tabla 2: Desarrollo Fetal y Hormonas Tiroideas.

Pero, sobre todo, la cantidad de hormonas presente en los tejidos fetales desde el inicio de la gestación depende estrechamente de la transferencia desde la madre al feto. En el hombre, al igual que en otras especies, hay transferencia de hormonas tiroideas de la madre al embrión y al feto a lo largo de todo su desarrollo intrauterino (12), siendo la madre la única fuente de dichas hormonas para el feto hasta la mitad de la gestación, y su fuente principal durante el resto del segundo trimestre. Posteriormente, no se interrumpe este aporte materno, que sigue teniendo

un papel importante en la maduración, aunque la hormona secretada por el feto sea una parte cada vez mayor de la hormona de que dispone. (11)

PICO GESTACIONAL DE T4 LIBRE: HIPOTIROXINEMIA MATERNA

En el primer trimestre hay una elevación de T4 libre (T4L) circulante, característica del primer trimestre de gestación, que se denomina “pico” gestacional de T4L y que es causado por las altas concentraciones de hCG en la circulación materna, que compite con la TSH por el receptor de TSH existente en el tiroides, estimulando la glándula para producir T4 y al mismo tiempo, inhibir la secreción de TSH en la hipófisis. (5) El pico gestacional de T4L del primer trimestre es determinante para que pueda garantizarse un adecuado aporte de T4 desde la madre al feto en los momentos cruciales del desarrollo de la corteza cerebral fetal. De tal manera que, cualquier situación que interfiera con el pico de T4L es potencialmente peligrosa para el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC) del feto. (12) Ante situaciones de deficiencia nutricional de yodo, el organismo activa mecanismos de autorregulación en los que predomina la síntesis de T3 (molécula con 3 átomos de yodo) con respecto a la síntesis de T4 (con 4 átomos de yodo) como mecanismo ahorrador de este micronutriente. Se llega así a lo que se denomina “Hipotiroxinemia materna”, definida como la disminución de los niveles de T4L en plasma, pero con niveles normales de T3L y TSH circulantes. (13,14)

La hipotiroxinemia materna debe entenderse como una situación bioquímica (T4L disminuida, con normalidad del resto de parámetros de función tiroidea); que aparece en gestantes aparentemente sanas (sin síntomas ni patología tiroidea subyacente). Determina una incapacidad materna para garantizar el adecuado aporte de T4 al embrión necesario para un correcto desarrollo neurológico.

Tradicionalmente, se pensaba que la hipotiroxinemia materna se debía exclusivamente a una ingesta alimentaria de yodo que resultaba insuficiente para satisfacer las necesidades de yodo durante el embarazo. Sin embargo, estudios recientes han demostrado la existencia de hipotiroxinemia materna en áreas yodosuficientes (15), posiblemente en relación con disruptores endocrinos ambientales, fármacos o enfermedades autoinmunes de la tiroides. (16) Las alteraciones en el suministro de T4 a los tejidos neurales en desarrollo parece ser la base de las secuelas adversas cognitivas y conductuales permanentes en la progenie.

HORMONAS TIROIDEAS Y DESARROLLO NEUROLÓGICO FETAL

En los humanos, el desarrollo cortical cerebral tiene lugar entre la 6ª y la 24ª semana de gestación, con la placa cortical que comienza a formarse alrededor del día 54 (8ª semana de gestación). La mayor parte de la migración celular cortical se produce entre la 8ª y 24ª semana de gestación (antes del final del segundo trimestre) y la mayoría antes del comienzo de la secreción fetal de hormonas tiroideas a mitad del embarazo (17). De manera didáctica, pueden reconocerse 3 estadios en el desarrollo neurológico fetal dependientes de las hormonas tiroideas (18) (Figura 3): 1. El primero ocurre antes del comienzo de la síntesis de hormonas tiroideas fetales y alcanza hasta las 16-20 semanas de gestación. Durante este período la exposición a hormonas tiroideas es exclusivamente de origen materno, y van a influir directamente en la proliferación neuronal

y migración de neuronas en el córtex cerebral, hipocampo y eminencia media. 2. El segundo estadio sucede durante el resto de embarazo tras el comienzo de la función tiroidea fetal, cuando el cerebro en desarrollo recibe su aporte de hormonas tiroideas tanto de origen materno como fetal. En este momento, los procesos dependientes de las hormonas tiroideas incluyen neurogénesis, migración neuronal, crecimiento axonal, ramificación dendrítica y sinaptogénesis, junto con el inicio de la diferenciación y migración de las células gliales, y comienzo de la mielinización. 3. El tercer estadio ocurre en el periodo neonatal y postnatal cuando el aporte de hormonas tiroideas al cerebro es exclusivamente derivado del niño y resulta crítico para continuar su maduración. En este periodo, la migración de células granulares del hipocampo y cerebelo, las células piramidales en la corteza y las de Purkinje en el cerebelo son dependientes de las hormonas tiroideas. La gliogénesis y mielinización continúan.

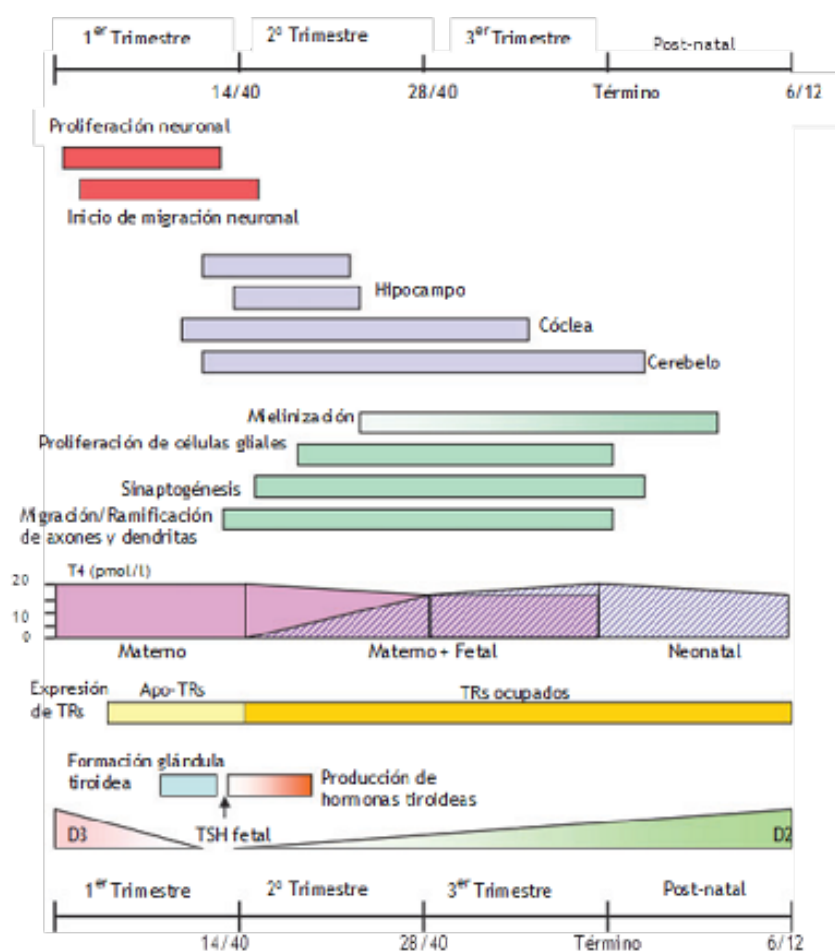


Figura 2: Relación entre la acción de las hormonas tiroideas y el desarrollo del cerebro. En el primer trimestre de embarazo la temprana proliferación y migración neuronal es dependiente de la tiroxina materna (T4). (Tomado de Williams GR. J Neuroendocrinol 2008).

Se ha demostrado la existencia de receptores de hormonas tiroideas ampliamente distribuidos en las neuronas, así como en las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos). A nivel neuronal, las hormonas tiroideas actuarían como “cofactores”, favoreciendo la expresión de determinados patrones de genes implicados en los procesos de crecimiento axonal y dendrítico, formación de sinapsis, mielinización, migración celular y proliferación de poblaciones celulares específicas. Para obtener una organización neuronal adecuada (transmisión sináptica, citoarquitectura laminar del cortex cerebral) se requiere de la correcta interacción con células gliales. En este sentido, las hormonas tiroideas favorecen la proliferación de precursores de oligodendrocitos y su diferenciación hacia oligodendrocitos maduros (productores de la vaina de mielina). Al mismo tiempo, intervienen en la maduración de las células gliales radiales, directamente implicadas en los procesos de migración neuronal hacia las diferentes capas del córtex cerebral. Por último, existe una implicación directa de las hormonas tiroideas en el desarrollo y maduración de células gliales en áreas cerebrales específicas como el hipocampo o el cerebelo. En toda esta secuencia de acontecimientos (13) hay que tener en cuenta que: 1. Existe una cronología del desarrollo que resulta muy precisa y limitada. El período de respuesta de la célula es lo que se denomina competencia. La misma célula no va a responder ni antes ni después de este período. 2. El calendario madurativo no está formado por una sucesión de fenómenos independientes, sino más bien por acontecimientos en cascada donde cada anomalía podrá repercutir en la etapa siguiente.

PREVALENCIA Y REPERCUSIONES DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA MATERNA

Un 3% de las mujeres sanas no gestantes en edad fértil presentan elevación de la TSH, siendo esta prevalencia superior en áreas yododeficientes. Sin embargo, en áreas yodosuficientes, la principal causa de hipotiroidismo es la enfermedad tiroidea autoinmune. De hecho, los anticuerpos antitiroideos se pueden detectar en el 60% de las gestantes con elevación de las concentraciones de TSH (19).

La prevalencia de hipotiroidismo clínico no conocido previamente en la población gestante varía del 0,18-2,4%, presentando, en la mayoría de casos, anticuerpos antitiroideos positivos, y del hipotiroidismo subclínico del 2-15%. (20)

1. Hipotiroidismo clínico (HC): El HC materno se ha asociado claramente a un incremento del riesgo de complicaciones obstétrico-fetales como son los abortos espontáneos, la muerte fetal, la preeclampsia y la hipertensión inducida por el embarazo, el parto pretérmino y un incremento de la frecuencia de cesáreas (21). Asimismo, también se ha asociado a anomalías congénitas, cretinismo, bajo peso al nacer del recién nacido y a un menor coeficiente intelectual (CI) en la descendencia. (22)

2. Hipotiroidismo subclínico (HSC): La asociación entre el HSC materno y las complicaciones obstétricas es menos clara, con resultados contradictorios entre estudios, probablemente debido a las diferentes definiciones de HSC utilizadas, la realización de los estudios en diferentes semanas de gestación y al hecho que no todos tienen en cuenta la autoinmunidad tiroidea (23). Una reciente meta-análisis ha descrito un incremento del riesgo a abortos, pérdidas fetales, desprendimiento de placenta, ruptura prematura de membranas y muerte neonatal en las gestantes con HSC (24). En relación a los efectos del HSC materno en el desarrollo neurocognitivo fetal, éstos tampoco son claros, con resultados diferentes entre estudios. (25,26)

	Alteraciones estructurales	Consecuencias clínicas o funcionales
Lavado-Autric (2003) (27)	Proporción significativa de neuronas en lugares aberrantes o inadecuados con respecto a su fecha de nacimiento.	La alteración en la histogénesis del cerebro fetal y la citoarquitectura podría explicar el deterioro cognitivo en la progenie.
Ausó (2004) (28)	La citoarquitectura y la distribución radial de las neuronas se vieron afectadas significativamente en la corteza somatosensorial y el hipocampo.	Mayor frecuencia de respuestas anormales a estímulos acústicos. Susceptibilidad audiogénica.
Opazo (2008) (29)	Una reducción significativa en la capacidad del cerebro para el aprendizaje espacial. Dendritas deterioradas y sinapsis de estabilidad. Cambios perjudiciales en la potenciación a largo plazo, que afectan los procesos cognitivos.	Capacidad de aprendizaje disminuida, latencia prolongada durante el proceso de aprendizaje
Babu (2011) (30)	Disminución significativa de los niveles de proteína básica de mielina (MBP) y del gen mitocondrial Citocromo c oxidasa III (Cox III) durante el desarrollo neocortical. Mayor número de neuronas apoptóticas distribuidas en todas las capas del neocórtex.	La capacidad de respuesta de la hormona tiroidea en la corteza postnatal es más sensible a disminuir los niveles de T4 en lugar de T3.
Pinazo-Durán (2011) (31)	Desarrollo glial tardío y retraso de la mielinización del nervio óptico.	Reducción del volumen del ojo y del área transversal del nervio óptico. Adelgazamiento de las capas retinianas.
Wei (2013) (32)	Deterioro de las proteínas relacionadas con el crecimiento axonal. Retraso en el crecimiento axonal del hipocampo. Daño del axón morfológico en el hipocampo en desarrollo.	Los déficits en el desarrollo axonal podrían promover la regeneración axonal en el hipocampo, pero este proceso podría no compensar completamente el daño inducido por la baja tiroxina.
Gilbert (2014) (33)	Presencia de heterotopia en la banda subcortical (HBS): un tipo de error de migración neuronal que contiene neuronas, oligodendrocitos y microglia en el cuerpo calloso en la descendencia.	La HBS en los humanos representa una clase importante de malformaciones a menudo asociadas con la epilepsia intratable de la niñez.
Wang (2014) (34)	Reducción de la proliferación de precursores de neuronas granulares del cerebelo (cerebellar granule neuron precursors, CGNPs) Disminución de la longitud dendrítica total de las células de Purkinje (las neuronas más importantes en el cerebelo).	El cerebelo desempeña un papel crítico en la coordinación motora y la actividad motora
Cisternas (2016) (35)	Afectación de la distribución de proteínas sinápticas y la función neuronal a través de los astrocitos.	Afecta la plasticidad neuronal que depende de la interacción entre los astrocitos y las neuronas.
Gilbert (2016) (36)	Expresión reducida de neurotrofinas importantes para el procesamiento neural. Actividad restringida dependiente de la inducción de la neuroplasticidad en el hipocampo. Estos cambios persistieron hasta la edad adulta a pesar del retorno a las condiciones eutiroides.	Se modificaron las vías estructurales y funcionales tanto en el cerebro en desarrollo como en el adulto.
Opazo (2017) (37)	Reactividad desequilibrada de microglia (disminuida) y astrocitos (aumentada) a estímulos inflamatorios.	Los astrocitos podrían reaccionar fuertemente en la inflamación, induciendo muerte neuronal en el Sistema Nervioso Central.

Tabla 3: Lesiones cerebrales causadas por hipotiroxinemia materna en animales de experimentación (Tomado de Velasco et al. Nutrients, 2018).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOTIROXINEMIA MATERNA

Una vez conocida la participación “casi universal” de las hormonas tiroideas en el desarrollo y proliferación del tejido neural fetal, no es difícil intuir la compleja traducción clínica de un déficit precoz de hormonas tiroideas en etapas tempranas de la gestación. Los estudios experimentales han contribuido a una mejor caracterización de las áreas cerebrales afectadas por una disponibilidad deficiente de T4 (Tabla 3) (27-37).

Las lesiones permanentes en la corteza cerebral, el hipocampo y el cerebelo ofrecerán características relativamente bien definidas (38): a. La falta de daño en el tronco encefálico o la médula espinal evitará los síntomas motores directos, pero se alterará la coordinación motora (18); b. Las lesiones afectarán las áreas corticales integradoras de orden superior, con una base anatómica mal definida, incluidas las áreas silenciosas de la corteza asociativa (39); c. No habrá expresión clínica durante el período perinatal, con síntomas más tardíos durante la infancia o la edad escolar (40); d. Dichas lesiones difícilmente pueden detectarse con las técnicas actuales para el diagnóstico prenatal, como las ecografías o la RM fetal. (41)

CRIBADO DE FUNCIÓN TIROIDEA: ¿UNIVERSAL O EN CASOS DE RIESGO?

La detección universal de la función tiroidea en las primeras etapas de la gestación se ha convertido en una controversia recurrente en la literatura científica (42, 43) e incluso ha generado interés en la población general (44). A pesar del hecho de que las sociedades científicas no recomiendan este enfoque clínico durante el embarazo en la actualidad, las guías clínicas más recientes abordan cómo interpretar y manejar las enfermedades de la tiroides que solo podrían identificarse en circunstancias de una detección universal efectiva. (10)

Pero una evaluación adecuada de la función tiroidea en mujeres embarazadas requiere aspectos prácticos específicos que no pueden ser subestimados. (45) De hecho, la implementación de un cribado universal en el embarazo conlleva características particulares en comparación con cualquier otro momento de la vida o cualquier otro subgrupo de la población (niños, personas mayores).

También se debe reflexionar sobre cuál es el propósito de la detección de la función tiroidea durante el embarazo: detectar enfermedades de la tiroides o prevenir resultados adversos. (43) Si el verdadero objetivo del examen de detección es identificar a las mujeres con riesgo de embarazo y/o complicaciones perinatales, tal vez se debe reforzar la búsqueda de ciertos subgrupos de mujeres con antecedentes de eventos reproductivos adversos, como infertilidad previa, abortos espontáneos recurrentes o parto prematuro.

En este sentido, el Comité de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) (46) incluye recomendaciones para la detección de anomalías de la tiroides para evaluar la pérdida recurrente de embarazo, pero no establecen un límite superior para la TSH en la gestación. También encontraron que no hay pruebas suficientes para recomendar la prueba de rutina con tiroxina (T4) o la detección de anticuerpos contra la tiroides. Además, las estrategias preventivas más recientes para el parto prematuro no incluyen la disfunción tiroidea como un

factor de riesgo potencial y prevenible. (47, 48)

Incluso si implementáramos la determinación sistemática de TSH y T4 en todos los embarazos, no podríamos reducir la incidencia de complicaciones obstétricas asociadas a la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD). (49) Si bien se ha publicado que la detección universal de anticuerpos antitiroideos durante el embarazo resulta coste-efectiva (50), su implementación rutinaria en ciertos entornos clínicos (clínicas, consultorios privados) puede no ser asequible en términos económicos ni prácticos. (51)

Finalmente, la efectividad de la detección también está condicionada al tratamiento oportuno de pruebas anormales de la función tiroidea. Esto haría cumplir la necesidad de incluir la identificación y el manejo de la disfunción tiroidea en mujeres embarazadas como competencia de obstetras y especialistas en medicina reproductiva. (52,53)

En resumen, antes de recomendar una política de detección universal de la función tiroidea en el presente, deberíamos abordar nuestros esfuerzos para alcanzar acuerdos sustanciales entre los especialistas en Obstetricia y Endocrinología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol*. 2014 Jun;221(3): R87-R103. doi: 10.1530/JOE-14-0025
2. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec;83(6):751-8. doi: 10.1111/cen.12744.
3. Giacobbe AM, Grasso R, Triolo O, Tonni G, Granese R. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Nov;292(5):995-1002. doi: 10.1007/s00404-015-3741-y.
4. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Mar;54(2):102-116. doi: 10.1080/10408363.2016.1269309.
5. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18 (3): 404-433.
6. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem*. 2015 May;61(5):704-13. doi:10.1373/clinchem.2014.236646.
7. Springer D, Bartos V, Zima T. Reference intervals for thyroid markers in early pregnancy determined by 7 different analytical systems. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Mar;74(2):95-101. doi: 10.3109/00365513.2013.860617.
8. Laurberg P, Andersen SL, Hindersson P, Nohr EA, Olsen J. Dynamics and Predictors of Serum TSH and fT4 Reference Limits in Early Pregnancy: A Study Within the Danish National Birth Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2484-92. doi: 10.1210/jc.2016-1387.
9. Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, Faber J, Juul A, Larsen T, Precht DH. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2013 Dec 27;170(2):329-39. doi: 10.1530/EJE-13-0672.
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid

-
- Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457
11. Polak M. Human fetal thyroid function. *Endocr Dev*. 2014; 26: 17-25. doi: 10.1159/000363152.
 12. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-248.
 13. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life. *Nutrients*. 2018 Mar 1;10(3). pii: E290. doi: 10.3390/nu10030290.
 14. Dosiou C, Medici M. Management of endocrine disease: Isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns. *Eur J Endocrinol*. 2017, 176, R21-R38.
 15. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013, 79, 152-62. DOI: 10.1111/cen.12227.
 16. Min H, Dong J, Wang Y, Wang Y, Teng W, Xi Q, Chen J. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neurobiol*. 2016, 53, 1613-1624. DOI: 10.1007/s12035-015-9101-x.
 17. Amiel-Tison *Neurología Perinatal*. Barcelona, Ediciones Masson.2001.
 18. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol*. 2008 Jun;20(6):784-94. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x
 19. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(11):650-658.
 20. Pop VJ. Pregnancy, postpartum and the thyroid: isn't it time to offer women optimal care? *Facts, Views Vis ObGyn*. 2014;6(3):166.
 21. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2725-2733.
 22. Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Macallani G, García A LO. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002; 12:63-8.
 23. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD007752. doi: 10.1002/14651858.CD007752.pub3.
 24. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016 Apr;26(4):580-90. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
 25. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive impairment . *N Engl J Med*. 2012;366(6):493-501.
 26. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2017; 376(9):815-825.
 27. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, Morreale de Escobar G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003, 111, 1073-82.
-

-
28. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004, 145, 4037-47.
 29. Opazo MC, Gianini A, Pancetti F, Azkcona G, Alarcón L, Lizana R, Noches V, Gonzalez PA, Marassi MP, Mora S, Rosenthal D, Eugenin E, Naranjo D, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Maternal hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring. *Endocrinology*. 2008, 149, 5097-106. DOI: 10.1210/en.2008-0560.
 30. Babu S, Sinha RA, Mohan V, Rao G, Pal A, Pathak A, Singh M, Godbole MM. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. *Exp Neurol*. 2011, 228, 91-8. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.12.012.
 31. Pinazo-Durán MD, Pons-Vázquez S, Gallego-Pinazo R, Galbis Estrada C, Zanón-Moreno V, Vila Bou V, Sanz Solana P. Thyroid hormone deficiency disrupts rat eye neurodevelopment. *Brain Res*. 2011, 1392, 16-26. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.04.005.
 32. Wei W, Wang Y, Wang Y, Dong J, Min H, Song B, Teng W, Xi Q, Chen J. Developmental hypothyroxinaemia induced by maternal mild iodine deficiency delays hippocampal axonal growth in the rat offspring. *J Neuroendocrinol*. 2013, 25, 852-62. DOI: 10.1111/jne.12058.
 33. Gilbert ME, Ramos RL, McCloskey DP, Goodman JH. Subcortical band heterotopia in rat offspring following maternal hypothyroxinaemia: structural and functional characteristics. *J Neuroendocrinol*. 2014, 26, 528-41. DOI: 10.1111/jne.12169.
 34. Wang Y, Wang Y, Dong J, Wei W, Song B, Min H, Yu Y, Lei X, Zhao M, Teng W, Chen J. Developmental hypothyroxinemia and hypothyroidism reduce proliferation of cerebellar granule neuron precursors in rat offspring by downregulation of the sonic hedgehog signaling pathway. *Mol Neurobiol*. 2014, 49, 1143-52. DOI: 10.1007/s12035-013-8587-3.
 35. Cisternas P, Louveau A, Bueno SM, Kalergis AM, Boudin H, Riedel CA. Gestational Hypothyroxinemia Affects Glutamatergic Synaptic Protein Distribution and Neuronal Plasticity Through Neuron-Astrocyte Interplay. *Mol Neurobiol*. 2016, 53, 7158-7169.
 36. Gilbert ME, Sanchez-Huerta K, Wood C. Mild Thyroid Hormone Insufficiency During Development Compromises Activity-Dependent Neuroplasticity in the Hippocampus of Adult Male Rats. *Endocrinology*. 2016, 157, 774-87. DOI: 10.1210/en.2015-1643.
 37. Opazo MC, González PA, Flores BD, Venegas LF, Albornoz EA, Cisternas P, Bohmwald K, Nieto PA, Bueno SM, Kalergis AM, Riedel CA. Gestational Hypothyroxinemia Imprints a Switch in the Capacity of Astrocytes and Microglial Cells of the Offspring to React in Inflammation. *Mol Neurobiol*. 2017 Jun 27. doi: 10.1007/s12035-017-0627-y.
 38. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 3975-3987.
 39. Berbel P, Navarro D, Román GC. An evo-devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: etiological implications for autism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014, 5, 146. DOI: 10.3389/fendo.2014.00146.
 40. Moog NK, Entringer S, Heim C, Wadhwa PD, Kathmann N, Buss C. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. *Neuroscience*. 2017, 342, 68-100. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.070.
 41. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser
-

-
- TJ, White T, Tiemeier H, Peeters RP. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016, 4, 35-43. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00327-7.
42. Stagnaro-Green A. Clinical guidelines: Thyroid and pregnancy - time for universal screening? *Nat Rev Endocrinol* 2017 13 192-194.
43. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Torrejón S, Soldevila B, Stagnaro-Green A & Puig-Domingo M. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* 2014 170 R17-30.
44. Chen I. Prenatal Testing of Thyroid Is Debated. *The New York Times* <http://www.nytimes.com/2009/04/14/health/14thyr.html>
45. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy: emerging controversies. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jan;178(1):D1-D12. doi: 10.1530/EJE-17-0598.
46. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-1111.
47. van Zijl MD, Koullali B, Mol BW, Pajkrt E, & Oudijk MA. Prevention of preterm delivery: current challenges and future prospects. *Int J Women's Health* 2016 8 633-645.
48. Sananès N, Langer B, Gaudineau A, Kutnahorsky R, Aissi G, Fritz G, Boudier E, Viville B, Nisand I & Favre R. Prediction of spontaneous preterm delivery in singleton pregnancies: Where are we and where are we going? A review of literature. *J Obstet Gynaecol* 2014 3615 1-5.
49. Crawford NM & Steiner AZ. Thyroid Autoimmunity and Reproductive Function. *Semin Reprod Med* 2016 34 343-350.
50. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L & Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 97 1536-46.
51. Toubert ME, Chevret S, Cassinat B, Schlageter MH, Beressi JP & Rain JD. From guidelines to hospital practice: reducing inappropriate ordering of thyroid hormone and antibody tests. *Eur J Endocrinol* 2000 142 605-10.
52. Kut A, Kalli H, Anil C, Mousa U & Gursoy A. Knowledge, attitudes and behaviors of physicians towards thyroid disorders and iodine requirements in pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2015 38 1057-1064.
53. Rinaldi MD & Stagnaro-Green AS. Thyroid disease and pregnancy: degrees of knowledge. *Thyroid* 2007 17 747-53.
-

CONSUMO RUTINARIO DE VITAMINAS Y MINERALES DURANTE LA GESTACIÓN

Dra. M^a Francisca Hurtado Sánchez

Dr. Alberto Puertas

Dra. Amira Alkourdi

Dr. Manuel Oliver

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Perinatología
Servicio de Obstetricia y Perinatología. Hospital Virgen de las Nieves
Universidad de Granada. España

INTRODUCCIÓN

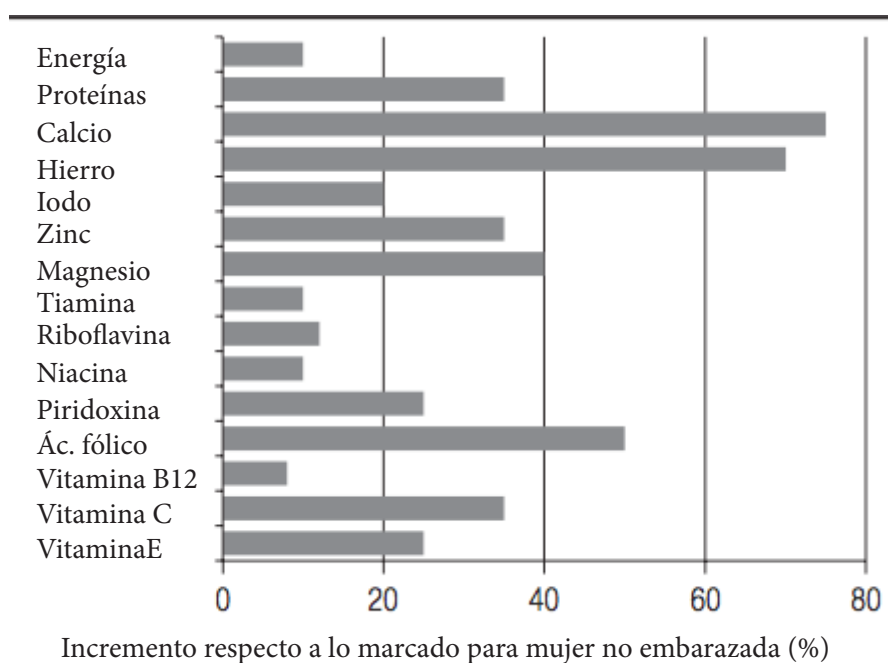
A lo largo del tiempo el interés de las sociedades científicas y el interés individual en el ámbito de la nutrición ha crecido, de tal manera, que los consejos nutricionales han ido variando hasta llegar al objetivo actual, más global, donde se pretende que la alimentación implique no solo la adecuada nutrición del binomio madre-feto, sino también procurarles el mejor estado de salud físico y psíquico posible.

Las recomendaciones clásicas de aporte de vitaminas y minerales se amplían al de otros componentes funcionales como son los antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados o fibra dietética y aunque la recomendación de su ingesta no se contempla en cantidad concreta, sí se acepta el interés de su aporte en la dieta de la mujer gestante. (1) Actualmente se dispone de pruebas sobre el beneficio de los suplementos de algunas vitaminas y minerales con el fin de mejorar los resultados perinatales, aunque su utilización indiscriminada puede ser controvertida, al desconocerse los posibles efectos secundarios de las dosis excesivas.

Durante el periodo de gestación el organismo materno le suministrará al feto los componentes químicos necesarios para su desarrollo, que obtiene a través de la dieta materna, que debe aportar los nutrientes energéticos y no energéticos (vitaminas y minerales) suficientes para el adecuado desarrollo fetal y para mantener su metabolismo durante los nueve meses de gestación. Los requerimientos de energía, vitaminas y minerales se modifican notablemente durante el embarazo y el periodo de lactancia, de hecho, está bien calculado el gasto energético que supone el embarazo para el organismo de la madre. Así, hay consenso en establecer un incremento diario de 300 kcal durante el segundo y tercer trimestre y 500 kcal durante el periodo de lactancia para poder satisfacer dichas necesidades. Sin embargo, las reservas individuales de cada nutriente no energético son difíciles de calcular, los déficits de micronutrientes pasan por una etapa asintomática, incluso desde el punto de vista bioquímico, lo que podría resultar especialmente peligroso para el crecimiento y desarrollo fetal, fundamentalmente en etapas precoces del embarazo. Así mismo, el incremento en algunos de estos micronutrientes es importante y difícil de alcanzar mediante cambios en la dieta habitual, lo que hace necesario el empleo de suplementos.

Es conveniente para familiarizarse con estos criterios, establecer los conceptos relacionados:

1. Ingestas dietéticas de referencia (DRI): Cantidad de un nutriente que debe contener la dieta para prevenir las enfermedades deficitarias, reducir las enfermedades crónicas y conseguir una salud óptima, aprovechando el potencial máximo de cada nutriente. (2) 2. Ingesta dietética recomendada (RDA): Ingesta suficiente para cubrir los requerimientos de casi todos los individuos sanos (97-98%) para una edad y género determinados (EAR + 2 DE). Para la población española, se han utilizado los valores de referencia de Moreiras et al. (3) y se han denominado con las siglas IDR. Casi todas las ingestas diarias recomendadas de las vitaminas y minerales durante el embarazo se estiman de esta forma. 3. INGESTA ADECUADA (AI): Ingesta que se considera suficiente para casi todos los individuos de una edad y género determinados. El significado práctico de la AI es el mismo que el de la RDA.



Incremento de las ingestas recomendadas durante el embarazo (Ortega RM, Navia B, López-Sobaler AM, Aparicio A. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Departamento de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid, 2014).

MICRONUTRIENTES Y EMBARAZO

Los micronutrientes son compuestos de vital importancia ya que ejercen una acción directa en la síntesis de los tejidos fetales. Las vitaminas no pueden ser sintetizadas por el organismo, al menos, en cantidad suficiente como para abastecer completamente sus necesidades, y los minerales deben obtenerse a través de la alimentación. Durante la gestación y la lactancia se incrementan las necesidades de casi todos los nutrientes, tal y como se observa en la Tabla 1.

Numerosos estudios realizados en madres gestantes de países desarrollados muestran ingestas y niveles séricos deficitarios en micronutrientes, estando recomendada en esta situación la suple-

mentación nutricional. (4) Las implicaciones de cada micronutriente en el desarrollo fetal y sus necesidades de suplementación se exponen a continuación.

VITAMINAS

Vitamina A: Vitamina liposoluble. En ella se incluye a numerosas sustancias con una actividad biológica similar, como los retinoides naturales (retinol, retinaldehído y ácido retinoico) que se encuentran en alimentos de origen animal (hígado, los huevos, la leche y la mantequilla) y los carotenos o precursores de la vitamina A que se encuentran en los vegetales (zanahoria, lechuga, espinacas y frutas). (5) La vitamina A es necesaria para el mantenimiento y diferenciación del tejido epitelial normal, la visión y la integridad del sistema inmunitario. Su déficit se ha relacionado con ceguera nocturna, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y desprendimiento de placenta. (6)

Durante el embarazo, los niveles séricos de vitamina A apenas se modifican. Los retinoides sintéticos (isotretinoína y etretinato) son teratógenos y son causa de malformaciones fetales (SNC, facial, cardíaca y tímica). El exceso de vitamina A puede ser potencialmente peligroso para el feto en desarrollo y la exposición prenatal a dosis altas de vitamina A (> 25.000 UI/día) se asocia con un cuadro clínico semejante al observado con los retinoides sintéticos. Parece existir una relación dosis-efecto. El β -caroteno, un precursor de la vitamina A, no se asocia con efectos adversos ni en el animal de experimentación ni en el ser humano. Recomendaciones dietéticas: Las RDA para la vitamina A en la mujer menor de 18 años son de 750 μ g/día en el embarazo y 1.200 μ g/día durante la lactancia. Cuando la edad es superior, las RDA durante el embarazo son 770 μ g/día y durante la lactancia de 1.300 μ g/día. (7)

El ingreso de vitamina A a través de la dieta parece ser suficiente para cubrir las necesidades de la mayoría de las mujeres gestantes, por lo que no se recomienda la suplementación farmacológica sistemática. (Grado de Recomendación B). (8)

Cabe señalar que la mujer en edad reproductiva debe ser informada de que el consumo excesivo de vitamina A poco antes o durante el embarazo puede ser peligroso para el feto, y que una dieta equilibrada proporciona de 7000 a 8000 UI de vitamina A, hecho que debe ser considerado antes de realizar una suplementación adicional.

Vitamina D (Calciferol): Vitamina liposoluble cuya función principal es mantener los niveles séricos de calcio y fósforo dentro del rango normal. La fuente principal de vitamina D es la exposición a la luz solar, mientras que el aporte dietético tiene un papel secundario. Los requerimientos de calcio durante el embarazo aumentan hasta alcanzar su máximo en el tercer trimestre y son imprescindibles unos niveles adecuados de vitamina D para mantener la salud materna, el crecimiento esquelético fetal y para asegurar un óptimo resultados materno y fetal. Así, ha sido ampliamente estudiada la relación entre la preeclampsia y la hipovitaminosis D. Así mismo se ha relacionado con infertilidad, diabetes gestacional y parto mediante cesárea. El déficit severo causa osteomalacia materna, CIR, raquitismo e hipocalcemia neonatal, tetania, anomalías del esmalte dental. **Recomendaciones dietéticas:** Al contrario de lo que clásicamente se ha creído,

en países soleados hay déficit de esta vitamina debido posiblemente a las medidas de protección frente al sol, así, la ingesta media observada de vitamina D (3,22 µg/día) (3) muestra que la mujer en España tiene ingestas deficitarias dado que están por debajo del 80 % de las IDR. Para cubrir las necesidades, con independencia de la exposición a la luz solar, la ingesta adecuada de vitamina D en las mujeres en edad reproductiva, así como durante el embarazo y la lactancia, es de 5 µg (200 UI)/día. (5,9) La suplementación diaria de las gestantes con vitamina D es segura durante dicho periodo. Las dosis recomendadas por algunas sociedades médicas es de 400-600 UI/día. La mayoría de multivitamínicos comercializados contienen 200 UI, resultando insuficiente, solo algunos contienen 400 UI. En gestantes con niveles insuficientes o alto riesgo de hipovitaminosis D, se aconseja aumentar la dosis hasta 1000 UI y en caso de niveles deficientes, deberían administrarse 2000 UI/día. (10) El consumo de grandes dosis de vitamina D se asocia a malformaciones cardíacas del feto, particularmente, a la estenosis aórtica, la cual se ha descrito con dosis de 4000 UI.

Vitamina E: La vitamina E es una vitamina liposoluble con acción biológica antioxidante (atrapa los radicales libres y previene la oxidación de los ácidos grasos insaturados). Se encuentra en vegetales de hojas verdes, aceites vegetales, maíz y nueces. Durante el embarazo los niveles de esta vitamina van aumentado y comienzan a disminuir tras el parto, lo que ha servido para avalar su posible implicación en la patogénesis de la preeclampsia. Su déficit ha sido también asociado con el retraso del crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas e incluso malformaciones y muerte fetal. Existen pocas pruebas sobre la seguridad de su uso en el embarazo aunque no parece tener toxicidad importante. **Recomendaciones dietéticas:** las RDA de vitamina E durante el embarazo son de 10 mg/día. En mujeres bien nutridas, existen depósitos suficientes y la dieta habitual aporta vitamina E, por lo que no es necesaria su suplementación durante el embarazo y la lactancia. De hecho, no hay evidencia de que disminuya la incidencia de preeclampsia, bajo peso al nacer o prematuridad. (5)

Vitamina C (ácido ascórbico): Vitamina hidrosoluble que interviene en la síntesis de lípidos y proteínas, síntesis de colágeno, en la absorción del hierro inorgánico, en el metabolismo de la tirosina y de los hidratos de carbono, en la conversión de ácido fólico a folínico, en la resistencia a las infecciones y en la respiración celular. Está presente principalmente en vegetales frescos y frutas (tropicales y cítricos). Durante la gestación están incrementadas sus necesidades, y su déficit se ha relacionado con el escorbuto, CIR, RPM, infecciones y preeclampsia. Al igual que la vitamina E, contribuye a prevenir el estrés oxidativo, de hecho, ambas tienen una forma de actuar complementaria y sinérgica. **Recomendaciones dietéticas:** las RDA de vitamina C en la mujer embarazada son de 70 mg/día y, durante la lactancia, de 95 mg/día los primeros seis meses y de 90 mg/día después; esta cantidad se puede cubrir con una dieta que incluya cítricos y vegetales. La suplementación sólo es necesaria en mujeres malnutridas.

Vitamina K: Es una vitamina liposoluble necesaria para la síntesis de protrombina y de los factores VII, IX y X de la coagulación. El grupo de la vitamina K incluye a la vitamina K1 (plantas verdes), K2 (producida por bacterias intestinales) y K3 y K4 (de origen sintético). La deficiencia se asocia a trastornos de la coagulación. **Recomendaciones dietéticas:** las RDA de vitamina K

durante el embarazo y la lactancia son de 65 µg/día. La administración a la madre de suplementos de vitamina K no es necesaria, salvo en aquellas pacientes con riesgo de deficiencia (cuadros de malabsorción o alteraciones de la flora intestinal).

Vitamina B1 (tiamina): Vitamina hidrosoluble del complejo B que actúa como coenzima en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los aminoácidos. El déficit de tiamina se asocia de manera casi invariable a alcoholismo y malnutrición, ocasionando encefalopatía de Wernicke-Korsakoff y beriberi; en el caso de gestación y déficit severo de esta vitamina, los recién nacidos pueden nacer con beriberi infantil. Recomendaciones dietéticas: Las RDA de la vitamina B1 para la mujer embarazada son de 1,4 mg/día y, en la lactancia, de 1,5 mg/día. No se recomienda la suplementación con tiamina a las mujeres con una nutrición normal durante el embarazo y la lactancia.

Vitamina B2 (riboflavina): Vitamina hidrosoluble del complejo B necesaria para la respiración tisular. Su deficiencia es rara puesto que se encuentra en huevos, carne, cereales y leche. Recomendaciones dietéticas: Las RDA en el embarazo son de 1,4 mg/día y, durante la lactancia, de 1,6 mg/día. No se han demostrado complicaciones maternas ni fetales asociadas a su carencia, por lo que no se recomienda la suplementación sistemática.

Vitamina B3 (niacina): Vitamina hidrosoluble que se aisló por primera vez debido a la oxidación de la nicotina que forma el ácido nicotínico y denominada, además, vitamina B3 y vitamina PP, nombre derivado del término “factor de prevención de la pelagra” (enfermedad debida a la deficiencia de la misma). Es el nombre genérico para el ácido nicotínico y su amida, la nicotinamida, que es la principal forma circulante en sangre. Esta vitamina es necesaria para el metabolismo de los lípidos y la glucogenólisis. Su déficit produce pelagra, enfermedad conocida como las 3 “d” por la triada diagnóstica característica: dermatitis, diarrea y demencia. (10) **Recomendaciones dietéticas:** las RDA de vitamina B3 en la mujer embarazada son de 18 mg/día y, durante la lactancia, de 17 mg/día. No se recomienda la suplementación sistemática con vitamina B3 durante el embarazo y la lactancia.

Vitamina B5 (ácido pantoténico): Vitamina hidrosoluble del complejo B. Es un precursor de la coenzima A, necesaria para las reacciones de acetilación en la gluconeogénesis, para la liberación de energía desde los hidratos de carbono, para la síntesis y degradación de los ácidos grasos, la síntesis de hormonas esteroideas, porfirinas, acetilcolina y otros compuestos. **Recomendaciones dietéticas:** La ingesta adecuada de vitamina B5 en la mujer embarazada es de 6 mg/día y, durante la lactancia, de 7 mg/día. No se recomienda la suplementación sistemática con ácido pantoténico durante el embarazo y lactancia.

Vitamina B6 (piridoxina): La piridoxina, piridoxal y piridoxamina es una vitamina hidrosoluble del complejo B que interviene en la formación de neurotransmisores, en la síntesis del grupo hem y en la formación de mielina. Por todo ello, tiene una función importante en el desarrollo del SNC y en la función cognitiva. Su déficit afecta principalmente al sistema nervioso periférico, piel, mucosas y células sanguíneas. Las principales fuentes de piridoxina son la carne, aves,

pescados, legumbre, vegetales, nueces, plátanos, leche, huevos o harina.

Se usa frecuentemente en combinación con otras vitaminas del grupo B. Existen múltiples estudios que evalúan el efecto del suplemento de vitamina B6 durante el embarazo y encuentran reducción de las náuseas y vómitos maternos, disminución del riesgo de hendiduras orofaciales en el recién nacido y de malformaciones cardíacas, sin embargo, la calidad de dichos estudio es baja, por lo que actualmente no se recomienda la suplementación sistemática con vitamina B6 durante el embarazo y la lactancia. Recomendaciones dietéticas: las RDA de vitamina B6 en la mujer embarazada son de 2,2 mg/día y, durante la lactancia, de 2,1 mg/día. No se recomienda la suplementación sistemática con vitamina B durante el embarazo y la lactancia.

Vitamina B9 (folatos): El término folato (vitamina hidrosoluble del grupo B) describe a un conjunto de compuestos con estructura química y propiedades biológicas similares a las del ácido fólico, que intervienen en procesos fundamentales como es la síntesis proteica y del ADN. Son nutrientes esenciales que el hombre no puede sintetizar y deben incorporarse al organismo a través de la dieta, especialmente en vegetales de hoja verde, frutas, cereales, legumbres y frutos secos. Su déficit se asocia con DTN, labio leporino, cardiopatías congénitas, aborto espontáneo, DPPNI y preeclampsia. Es bien conocido que la ingesta de folatos en las mujeres en edad fértil es baja. Hasta el 66% de ellas no alcanzan las ingestas recomendadas³ y en el primer trimestre, estas cifras se elevan hasta el 99.6%, según datos del Instituto Americano de Medicina, EEUU y Canadá. Con la prescripción de suplementos se logra disminuir esta cifra hasta un 13%. **Recomendaciones dietéticas:** En nuestro país, el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), recomiendan la ingesta de un suplemento de 0.4 mg de ácido fólico al día desde al menos un mes antes de la concepción, y en aquellas mujeres de riesgo para los DTN (historia familiar o hijo anterior con dicha patología, administración de anticonvulsivantes o metotrexate, diabetes pregestacional o IMC > 30) la dosis recomendada asciende a 4 mg diarios. La toma debe ser diaria e ininterrumpida porque no se almacena en el organismo y el efecto protector desaparece con la toma irregular del suplemento. (9) Otros estudios han demostrado que la suplementación con 0,4 mg de ácido fólico, en población con alta o baja prevalencia, disminuyó la tasa de labio leporino y cardiopatías congénita. (11)

Vitamina B12: Vitamina hidrosoluble del complejo B. La cianocobalamina y la hidroxocobalamina son formas sintéticas de la vitamina B12. Es una coenzima esencial para el crecimiento y la replicación celular y para el mantenimiento de la vaina de mielina del sistema nervioso. Interviene también en la eritropoyesis, en la formación de ADN y juega un papel fundamental en la absorción y utilización de folatos por lo que deben administrarse de manera conjunta. Se encuentra en la leche, huevos, carne o pescado y en el embarazo están incrementadas sus necesidades. El déficit de esta vitamina se relaciona con abortos de repetición y defectos del tubo neural, puesto que ejerce un efecto protector en la prevención de los mismos al igual que el ácido fólico. **Recomendaciones dietéticas:** Las RDA para la vitamina B12 en la mujer embarazada son de 2,6 µg/día y, durante la lactancia, de 2,8 µg/día. No se recomienda la suplementación sistemática con vitamina B12 durante el embarazo ni la lactancia, si bien, como la vitamina B12 sólo se

encuentra en los alimentos de origen animal, se ha sugerido que las mujeres vegetarianas que se encuentran en riesgo de tener una deficiencia de la misma, se podrían beneficiar de la suplementación.

MINERALES

Calcio: Es el elemento más abundante en el organismo humano. Es esencial para la integridad de la estructura ósea, la transmisión del impulso nervioso, la excitabilidad neuromuscular, la coagulación de la sangre, la permeabilidad celular y la activación enzimática. En el último trimestre de gestación el calcio materno es movilizado hasta el feto, que a término tiene aproximadamente 30 g de calcio, estando el 98% depositado en el hueso. Así, el embarazo lleva a una pérdida transitoria de la densidad mineral ósea materna y a un aumento de la resorción ósea, que se acentúa durante la lactancia. Estos cambios se recuperan en gran medida en el año siguiente a la finalización de la lactación. Mayor relevancia tiene la asociación que se viene haciendo desde hace años entre el déficit de calcio y la preeclampsia, de hecho, la mayoría de los estudios demuestran una relación inversa entre consumo de calcio en la dieta y las cifras de tensión arterial.

En la última revisión Cochrane (12) se analizaron un total de 13 ensayos con la participación de más de 15.000 gestantes y se evidenció una reducción a casi la mitad (RR:0.48) de la incidencia de preeclampsia en el grupo de gestantes que recibieron suplementos con 1 g diario de calcio en relación con el grupo placebo; esta reducción fue mayor en el grupo con ingesta dietética baja de calcio y aquellas gestantes con alto riesgo de preeclampsia. **Recomendaciones dietéticas:** La ingesta adecuada de calcio en la mujer, independientemente de que sea gestante, es de 1000 mg/día. Esta cantidad se puede cubrir con una dieta que incluya, al menos, tres raciones diarias de alimentos ricos en calcio y se ha observado que las ingestas están próximas a las ingestas recomendadas para la población española, por este motivo no se recomienda la suplementación farmacológica generalizada. Se considera que existe una ingesta escasa de calcio cuando el aporte dietético es inferior a 600 mg/día. En esta situación, se recomienda un cambio en los hábitos dietéticos o la suplementación diaria con 600 mg de calcio.

Hierro: Forma parte de la hemoglobina y por tanto participa en el transporte de oxígeno. A lo largo de la gestación se produce disminución de la hemoglobina y del hierro sérico aunque se incrementa la capacidad de transporte del mismo. La anemia ferropénica está considerada como la deficiencia nutricional más frecuente en el embarazo. En países desarrollados, la anemia no suele ser grave pero se ha asociado con efectos adversos tales como bajo peso al nacer o prematuridad y disminución en el desarrollo cognitivo y físico de los recién nacidos. Por este motivo, y considerando que la dieta no es suficiente para hacer frente a estos cambios, se hace necesaria la suplementación a todas las gestantes. **Recomendaciones dietéticas:** Pocas mujeres tienen reservas adecuadas de hierro para cubrir las necesidades impuestas por el embarazo. Las RDA recomendadas en el embarazo son de 30 mg/día (15 mg/día en la lactancia) y se encuentran en 150 mg de sulfato ferroso o 300 mg de gluconato ferroso. Se recomienda la administración de dosis bajas de hierro durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Es preferible tomar los suplementos de hierro al acostarse o entre las comidas para facilitar su absorción y no se debe

tomar con leche, té o café.

Zinc: Está considerado un nutriente esencial que interviene en el metabolismo de los ácidos nucleicos, en la replicación y el crecimiento celulares, en el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas, en la producción, el almacenamiento y la secreción hormonales, en la estabilización de la membrana plasmática, en el desarrollo esquelético, en el desarrollo y la función cerebrales, y en el crecimiento y la reparación tisulares.

Se estima que más del 80% de las gestantes de todo el mundo no ingieren la cantidad necesaria de zinc y su déficit se ha relacionado con pérdidas gestacionales, enanismo, hipogonadismo, malformaciones de diversa índole, bajo peso al nacer y prematuridad, sin embargo, en la última revisión Cochrane publicada en 2015, y tras analizar más de 21 ensayos clínicos con un total de alrededor de 17.000 gestantes, no se encontró relación entre la suplementación con zinc y la disminución del riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, retraso del crecimiento y otras complicaciones perinatales. (13) **Recomendaciones dietéticas:** El ingreso dietético recomendado durante el embarazo es de 15 mg/día. La principal fuente alimentaria la constituyen las proteínas de origen animal y los cereales. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para poder recomendar su suplementación.

Fósforo: Interviene en el transporte y la producción de energía en forma de ATP y ADP (difosfato de adenosina), es un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares responsables del transporte de nutrientes, forma parte de los ácidos nucleicos, estimula la mineralización y formación de la matriz ósea, y activa vías metabólicas (glucólisis y gluconeogénesis). **Recomendaciones dietéticas:** las RDA de fósforo durante la gestación en mayores de 19 años es de 700 mg/día y de 1200 mg/día en las menores. El fósforo se encuentra disponible en gran variedad de alimentos y su deficiencia es rara. no se recomienda su suplementación sistemática.

Magnesio: Es necesario para la liberación de la hormona paratiroidea (PTH) en respuesta al estímulo hipocalcémico y para múltiples procesos bioquímicos, como la fosforilación oxidativa, la estabilización de la estructura del ADN, el ARN y los ribosomas, la inhibición de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, la síntesis de proteínas y la transferencia de energía. Este mineral se encuentra presente en verduras, legumbres y cereales y a través de la dieta se pueden cubrir sus necesidades incluso durante la gestación. En caso de existir déficit, se manifiesta como fatiga, debilidad muscular, calambres. **Recomendaciones dietéticas:** las RDA de magnesio para la mujer embarazada son de 320 mg/día y, durante la lactancia, de 360 mg/día. No existen datos suficientes como para recomendar la suplementación sistemática con magnesio en la mujer embarazada.

Yodo: Es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas, necesarias para el crecimiento y la maduración del SNC, así como para la maduración ósea, pulmonar y cardíaca a lo largo de la vida fetal y neonatal. La mayoría de alimentos, salvo los de origen marino (algas, peces y moluscos), son pobres en yodo. Este nutriente esencial no se puede almacenar en el organismo, por lo que debe ingerirse diariamente.

La deficiencia de yodo produce una gran variedad de trastornos y su gravedad se relaciona con la intensidad del déficit y con el período del desarrollo en que se produce. La causa más frecuente de hipotiroxinemia es la deficiencia de yodo y está reconocida por la OMS como la mayor causa prevenible de retraso mental y parálisis cerebral en el mundo. Esta organización ha promovido la obligatoriedad de la yodación universal de la sal, que junto con la lactancia materna, es considerada una de las medidas más eficaces en la promoción de la salud. Se debe garantizar una ingesta de yodo en toda la población superior a 150-200 µg/día, y se recomienda una suplementación de yoduro potásico durante el embarazo y la lactancia de, al menos, 150 µg/día por encima de la habitual, de forma que ingieran más de 300 µg/día.

Ácidos grasos omega-3: Los lípidos son elementos estructurales importantes de las membranas celulares, cumplen funciones energéticas y de reserva metabólica, y forman parte de la estructura básicas de algunas hormonas y de las sales biliares. Se ha relacionado el aumento en la ingesta de ácidos grasos omega-3 durante el embarazo con: - Menor probabilidad de parto pretérmino. - Mayor peso del recién nacido. - Disminución del riesgo de desarrollar hipertensión. - Mayor desarrollo del sistema nervioso y de la función visual. - Optimización de las funciones posturales, motoras y sociales de los prematuros.

Recientemente, en la Conferencia Europea de Consenso sobre la Recomendación de los Ácidos Grasos Poliinsaturados para las Madres Gestantes y lactantes, los expertos en nutrición, obstetras y neonatólogos han concluido que la ingesta diaria debería ser de 200 mg de ácido docosahexaenoico (DHA)/día. Esta cantidad se consigue con el consumo de pescado graso 1-2 veces por semana. Algunos grupos de trabajo aconsejan suministrar un suplemento de AG Omega-3 durante el embarazo, la lactancia y las primeras etapas del desarrollo infantil.

SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

La dieta española es de tipo occidental, que se aparta cada vez más del patrón alimentario mediterráneo. Esta situación influye en que la ingesta de ácido fólico, yodo, hierro, vitamina D, vitamina E, zinc y AGPI-Cl ω-3 de las mujeres españolas en edad reproductiva y gestantes sea inadecuada.

Existen, a su vez, situaciones de riesgo nutricional durante la gestación que van a condicionar el resultado materno-fetal, como son la dieta vegetariana estricta, las adolescentes embarazadas, un período intergenésico corto, el tabaquismo, el consumo de alcohol o drogas, las náuseas, los vómitos, la gestación múltiple, el consumo de fármacos que interfieren en el metabolismo de las vitaminas, la delgadez extrema, etcétera.

Ante esta nueva situación nutricional en España, junto con la dificultad de evaluar los efectos de todos y cada uno de estos micronutrientes por separado, una buena opción sería la administración de un preparado nutricional múltiple, que, además, resulta una forma con una buena relación de costo-eficacia de lograr varios beneficios. Algunos autores han cuestionado su efectividad debido a las posibles interacciones entre los micronutrientes. Además, los suplementos podrían ocasionar niveles excesivos perjudiciales: las dosis altas de vitamina A tienen efecto

teratógeno.

Según la última revisión de Cochrane¹⁴ no hay evidencia de que sean mejores los suplementos con micronutrientes múltiples, en vez de suplementar con hierro y ácido fólico solamente. Así pues, se podrían sopesar las ventajas e inconvenientes⁶: Ventajas: Menor incidencia de defectos del tubo neural, retraso mental y anemias. Menor morbilidad materna, tasa de abortos, partos pretérmino, crecimiento intrauterino retardado y bajo peso. Menor incidencia de otras anomalías morfológicas: cardíacas, vasculares y urinarias. Inconvenientes: Posibilidad de sobredosificación. No es necesario suplementar todas las vitaminas y minerales. Existen interacciones entre ellos: cinc-cobre; hierro-cinc.

En la actualidad, estos problemas se han solventado disminuyendo las dosis diarias recomendadas (DDR) en los preparados comerciales y utilizando estrategias galénicas mediante encapsulación con cubiertas, que se disuelven en tiempos y niveles diferentes, por lo que se evitan las interferencias entre los diferentes componentes. También se han modificado las recomendaciones aumentando las dosis de ácido fólico y yodo, y disminuyendo o eliminando, en algunos casos, otras como la vitamina A y la vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silvestre Castelló D. Salud nutricional de la mujer gestante y lactante. En: Fundación Española de la Nutrición (FEN). Libro blanco de la nutrición en España. 1ª ed. Madrid: Fundación Española de la Nutrición; 2013. p. 47-54.
 2. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EEUU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Nutr Hosp*. 2009;24(4):384-414.
 3. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 15ª ed. Madrid: Pirámide; 2011.
 4. Gil A, Mañas M, Martínez de Victoria E. Ingestas dietéticas de referencia, objetivos nutricionales y guías. En: Gil A (ed.). Tratado de nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 31-64.
 5. Gallo JL, Gallo ML, Gallo FJ, Gallo M. Vitaminas A, D, E, C, K. En: Nutrición, vitaminas y oligoelementos en el embarazo. Colección de medicina fetal y perinatal. 1ª ed. Venezuela: AMOLCA; 2014. p. 75-86.
 6. López Rodríguez MJ, Sánchez Méndez JI, Sánchez Martínez MC, Calderay Domínguez M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010;34(4):117-28.
 7. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington (D.C.): National Academies Press (US); 2001.
 8. Nutrición en el embarazo. Documento de consenso de la SEGO. 2010. Disponible en: www.sego.es
 9. Control prenatal del embarazo normal. Protocolos de la Sociedad Española de Obstetricia y
-

Ginecología, 2017. Disponible en www.prosego.com

10. Gallo JL, Gallo ML, Gallo FJ, Gallo M. Vitaminas del grupo B. En: Nutrición, vitaminas y oligoelementos en el embarazo. Colección de medicina fetal y perinatal. 1ª ed. Venezuela: AMOLCA; 2014. p. 67-74.

11. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.

12. Hofmeyr G, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub4

13. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD000230. DOI: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.

14. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD004905.

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D DURANTE EL EMBARAZO

Dra. Ircania Garcia¹

Dr. Pedro Ponce Barberena²

Dr. José Cardenas Bonilla³

Dr. Dalton Avila Gamboa⁴

1 Médica. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Santo Domingo. Rep. Dominicana

2 Médico. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Reproducción humana. Ciudad de Panamá. Panamá

3 Médico. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Medicina Materno Fetal. Portoviejo. Ecuador

4 Médico. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Medicina Perinatal. Guayaquil. Ecuador

INTRODUCCIÓN

La deficiencia o insuficiencia de vitamina D es una afectación global que afecta a mil millones de personas, de diferentes razas y edades. Su carencia durante la gestación es frecuente. Los informes de países en desarrollo como la India, Pakistán, Somalia y de países desarrollados, como Japón, Holanda, Inglaterra y Estados Unidos, mostraron elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D. (1)

Se ha asociado la deficiencia materna de vitamina D durante las primeras etapas del embarazo, con un riesgo elevado de diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer y retardo del crecimiento fetal. Se observó correlación positiva entre los niveles de vitamina D de la madre y del neonato, ejerciendo efectos directos sobre el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo, por lo que se recomienda medir los niveles maternos de vitamina D como parte del control prenatal para determinar el estado de la vitamina D.(2,3)

La suplementación con vitamina D durante el embarazo y la lactancia mejora su nivel en las madres y puede actuar como protección contra ciertos resultados adversos que complican la gestación, como la preeclampsia y el retardo del crecimiento fetal. Las dosis recomendadas oscilan entre 200 UI/día y 400 UI/día. La ingesta de vitamina D suficiente para alcanzar una concentración sanguínea ideal de 80 nmol/l o 32 ng/ml fuera de embarazo es mayor durante la gestación, por lo que se sugiere aumentar a 1000 UI/día. El exceso de vitamina D produce hipercalcemia e hipercalciuria asociada con cálculos renales. En diversos estudios realizados con animales y seres humanos se demostró que es poco probable que se produzca un exceso de metabolitos de vitamina D en el feto cuando las concentraciones maternas se mantienen dentro de los límites normales. (4,5)

El objetivo de este reporte es realizar una revisión sistemática para analizar si la administración de la vitamina D sola o combinada con calcio o con otras vitaminas y minerales durante el embarazo mejora los resultados maternos y neonatales.

MATERIAL Y METODOS

Se realiza una revisión sistemática en la que los criterios de inclusión fueron estudios clínicos

aleatorizados para evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D sola o combinada con otros micronutrientes administrados durante el embarazo. Se evaluó de manera independiente la elegibilidad de los estudios clínicos con respecto a los criterios de inclusión. Para cada resultado, se examinó la calidad de la evidencia, considerando que un reporte era de calidad superior si tenía un riesgo de sesgo bajo respecto de la aleatorización, el método de asignación y pérdidas de seguimiento. Para los datos dicotómicos, los resultados se presentaron como razón de riesgo (RR) promedio, con intervalos de confianza (IC) del 95%. Para los datos continuos, se calcularon las diferencias de medias (DM). Se incluyeron los estudios clínicos que evaluaban los beneficios de la vitamina D sola o combinada, con otros micronutrientes en embarazadas de cualquier edad gestacional, paridad y cantidad de fetos. Las medidas de resultado primarias incluyeron riesgo de preeclampsia, diabetes gestacional, estado de vitamina D a término en la madre, parto prematuro y bajo peso al nacer. Las medidas de resultado secundarias fueron intolerancia a la glucosa, cesárea, preeclampsia, hipertensión agregada, efectos secundarios y muerte. En el caso del neonato, las medidas de resultado secundarias fueron peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento, puntaje de Apgar, muerte fetal, muerte neonatal, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, infección neonatal y parto menor de 34 semanas de gestación.

Los métodos utilizados para la búsqueda bibliográfica, la extracción de datos de los estudios clínicos que cumplieran con todos los requisitos, la evaluación de la calidad de los estudios clínicos, el análisis de los datos y la presentación de los hallazgos, fueron adecuados de acuerdo a las normas convencionales de medicina basada a la evidencia.

RESULTADOS

Se identificaron diez estudios clínicos en los que participaron 3032 embarazadas. Se excluyeron dos estudios debido a falta de aleatorización o porque no tenían un control. En cinco de los estudios clínicos incluidos, en los que hubo 1289 mujeres, se compararon los efectos de la vitamina D sola versus ninguna suplementación/placebo y en un estudio clínico con 400 mujeres se compararon los efectos de la vitamina D y el calcio versus ninguna suplementación. Todos los estudios clínicos incluidos se realizaron en la década actual. Los lugares donde se llevaron a cabo fueron en países en vías de desarrollo.

Se estudió la incidencia de preeclampsia en 6 estudios clínicos donde participaron 1821 mujeres. Aquellas que recibieron 1200 UI de vitamina D junto con 375 mg de calcio elemental por día demostraron las mismas probabilidades de desarrollar preeclampsia que las que no recibieron suplementación alguna (riesgo relativo (RR): 0,71; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,51 a 1,29. Cinco estudios clínicos con 727 mujeres revelaron que las pacientes que recibieron suplementos con vitamina D tenían concentraciones séricas superiores de éste elemento a término del embarazo, respecto a aquellas que recibieron un placebo o ninguna intervención. La magnitud de los efectos de los niveles séricos superiores de vitamina D fue sumamente heterogénea. Los datos de dos estudios clínicos con 933 mujeres indicaron que la frecuencia de nacimientos con un peso menor a 2500 gramos fue inferior en las mujeres que recibieron suplementos con vitamina D durante el embarazo que en aquellas que recibieron un placebo o ningún tratamiento. La significancia estadística de este hallazgo estuvo al límite de la normalidad. RR: 0,79; IC

95%: 0,37 a 1,21.

En relación con otras enfermedades, no se observaron diferencias significativas en los efectos secundarios adversos: síndrome nefrítico, (RR: 0,23; IC 95%: 0,03 a 3,08), muerte fetal (RR: 0,41; IC 95%: 0,09 a 2,36), muerte neonatal, (RR: 0,12; IC 95%: 0,07 a 4,31). En ningún estudio se informó sobre parto prematuro, muerte materna, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, ni puntaje de Apgar.

DISCUSIÓN

La vitamina D tiene un papel bien conocido en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y la salud ósea. En el ser humano aumenta fundamentalmente la absorción de calcio y fósforo para mineralizar el esqueleto. Su déficit produce alteración en la estructura de la matriz ósea ocasionando mineralización inadecuada y enfermedades en los huesos, por lo que es de importancia crítica tener una fuente adecuada de vitamina D, que puede conseguirse mediante la exposición solar o la dieta. La falta de la estructura total de esta vitamina, así como de la 25-hidroxivitamina D, se relacionan también al hiperparatiroidismo secundario, al recambio óseo acelerado, a la pérdida de hueso y a las alteraciones de la mineralización que conducen a un cuadro de osteoporosis y finalmente a un cuadro de osteomalacia. (6)

Esta sustancia tiene función neuromuscular importante, por lo que su carencia se ha relacionado con alteraciones funcionales y riesgo de caídas en ancianos. Sin embargo, recientemente se ha observado un incremento significativo en la prevalencia del déficit de vitamina D en adolescentes y muy especialmente en mujeres en edad reproductiva, extendiéndose a distintos grupos de edad en diferentes regiones, alcanzando proporciones epidémicas. También su déficit metabólico se asocia a la inhibición de la proliferación celular, la inmuno modulación y la mayor presencia de determinados tumores. Durante el embarazo existen los mismos patrones metabólicos deficitarios, por lo que los suplementos de Vit D deberían iniciarse en época previa a la gestación. (7,8)

Se han identificado distintos factores de riesgo para su desarrollo metabólico insuficiente, entre los que destaca la exposición solar inadecuada y la ingesta deficiente de calcio.

Es importante señalar que no hay consenso al establecer criterios estrictos de déficit de vitamina D, ya que no hay uniformidad sobre sus valores normales, sin embargo el mas aceptado es la consideración de los niveles por debajo de los que se empiezan a producir alteraciones en el metabolismo óseo. (9)

La suplementación con vitamina D durante el embarazo incrementa las concentraciones séricas de éste elemento en la madre, a término del embarazo. Sin embargo, no se dispone de suficiente evidencia de calidad superior acerca de los efectos clínicos de suplementación con vitamina D durante el embarazo. Los hallazgos de esta revisión sistemática se aplican a pacientes de países en vías de desarrollo. (10)

El costo de la suplementación con vitamina D, sola o combinada con calcio y micronutrientes, y el perfil de efectos secundarios de la vitamina D son favorables para su uso en lugares de escasos

recursos. (11). Los estudios confirman los beneficios de la suplementación con vitamina D durante el embarazo, por lo que debe proporcionarse de forma rutinaria, ya que no exige esfuerzo de los sistemas sanitarios debido a la experiencia actual con la administración de suplementos dietarios en lugares de escasos recursos. (12)

Se necesita información acerca del momento para iniciar la suplementación con vitamina D, la dosis más efectiva y segura, dosis diarias, intermitentes o únicas, y su efecto combinado con otras vitaminas y minerales para determinar la formulación de políticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Curtis EM, Moon RJ., Harvey NC, Cooper C., Maternal vitamin D supplementation during pregnancy, *British Medical Bulletin*, 2018, 126, 1
 2. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
 3. Elgavish Accortt E., Lamb A., Mirocha J., Hobel C.: Vitamin D deficiency and depressive symptoms in pregnancy are associated with adverse perinatal outcomes, *Journal of Behavioral Medicine*, (2018) 157:48
 4. Gallo JL, Gallo ML, Gallo FJ, Gallo M. Vitaminas A, D, E, C, K. En: *Nutrición, vitaminas y oligoelementos en el embarazo. Colección de medicina fetal y perinatal*. 1ª ed. Venezuela: AMOLCA; 2014. p. 75-86.
 5. Gellert S., Ströhle A., Bitterlich N., Hahn A.: Higher prevalence of vitamin D deficiency in German pregnant women compared to non-pregnant women, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, (2017) 296: 1, 43
 6. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012
 7. Hurtado Sánchez MF, Alkourdi Martínez A., Oliver Díaz O., García I., Puertas Prieto A.: Consumo rutinario de vitaminas y minerales durante la gestación. *Rev Latin Perinat*. (2018) 21 (4) 133
 8. May Loong Tan, Steven A Abrams, David A Osborn, Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018
 9. Jensen C., Lundqvist M., Sørensen T., Heitmann BL: Neonatal Vitamin D Levels in Relation to Risk of Overweight. *Study, Obesity Facts*, (2017) 10: 3-27
 10. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of systematic reviews* 1999
 11. O'Callaghan K., Kiely M, Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy, *Nutrients*, 2018, 10, 3
 12. Schütz LF, Jomer B., Minh L., Tincy T., Chau N, Zapata D.: *Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics*, 2017, pag. 1
-

IMPACTO DE LA VITAMINA D EN LA SALUD MATERNA Y FETAL

Dra. Susana Ruiz Durán
Dra. Inmaculada Cardona
Dra. Amira Alkourdi
Dr. Alberto Puertas Prieto

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España

INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos sugieren la relación entre la vida fetal y el desarrollo de enfermedades en la vida adulta. Es lo que se denomina “programación genética” u “origen del desarrollo de la salud y enfermedades”, lo cual tiene un importante efecto en las estrategias de salud pública para prevenir las enfermedades. Un estudio reciente pone de manifiesto la relación entre la vitamina D y la expresión génica; al mejorar los niveles de vitamina D esto afectará a la expresión de genes que tienen una amplia variedad de funciones biológicas de más de 80 vías vinculadas con el cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares.(1) La vitamina D se ha convertido en el principal punto de mira para el clínico, investigadores y publicaciones desde que se ha establecido su relación no solo con el crecimiento óseo y el metabolismo del calcio sino también con otros posibles efectos en infecciones respiratorias, asma, patología del embarazo (preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretermino...) y resultados perinatales. Durante el embarazo la vitamina D también parece jugar un papel importante. El precursor inactivo (calcidiol) atraviesa la placenta hasta el compartimento fetal. La vitamina D tiene un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador en el tejido placentario y por lo tanto participa en el desarrollo del embarazo y/o en los resultados perinatales. (2,3)

La vitamina D es una vitamina liposoluble que se obtiene principalmente de la exposición a la luz solar, aunque disponemos de otras fuentes naturales como son los alimentos (aceite de hígado de pescado, champiñones, huevos, hígado...). Las dos formas activas de la vitamina D son el ergocalciferol (D2) y el colecalciferol (D3). Las cuales sufren una primera hidroxilación a nivel hepático formando el calcidiol (25(OH)D) y una segunda hidroxilación a nivel renal que lo convierte en calcitriol,(1,25(OH)2D), que es uno de los metabolitos activos de la vitamina D que participa en el metabolismo óseo y en la homeostasis del calcio. (4)

Los niveles de vitamina D se determinan de forma indirecta mediante los niveles de 25(OH) D o calcidiol. Los cuales son difíciles de determinar ya que varían según los métodos de determinación y del laboratorio. El Instituto Nacional de Medicina de Estados Unidos determinó en el 2010, que la concentración adecuada de calcidiol es mayor de 50 nmol/L (20ng/mL). (5) El déficit de vitamina D es un problema de salud a nivel mundial que también afecta a la población durante la gestación. (6)

ALTERACIONES DURANTE EL EMBARAZO RELACIONADAS CON EL DEFICIT DE VITAMINA D

Preeclampsia

La preeclampsia se clasifica dentro de los cuadros hipertensivos inducidos por el embarazo, definida como la hipertensión asociada a proteinuria y/u otras alteraciones sistémicas, debido a una mala función placentaria a partir de la semana 20 de gestación, lo que incrementa la morbi-mortalidad materno-fetal. (7,8)

En 1988, Belizán ya apunta a la relación inversa existente entre el consumo de calcio y la aparición de hipertensión durante el embarazo. (9) Posteriormente, Hofmeyr lleva a cabo una revisión Cochrane (10) con 13 ensayos clínicos (EC) que defienden el uso de la suplementación con calcio, al menos con $>1\text{g/día}$, para prevenir la preeclampsia, sobre todo en gestantes con una dieta pobre en calcio (13 EC; 15,730 mujeres: RR 0.45, 95% CI 0.31 - 0.65; I² = 70%). Además, la profilaxis con calcio disminuye el riesgo de muerte o la morbilidad relacionada con la preeclampsia (4 EC; 9,732 mujeres: RR 0.80, 95% CI 0.65 - 0.97; I² = 0%). (10)

Un reciente meta-análisis, Khaing en 2017, que incluye 27 EC indica que la suplementación con calcio, vitamina D o calcio más vitamina D puede reducir el riesgo de preeclampsia en un 46%, 53% y 50% respectivamente frente a placebo. (11) Aunque sólo es estadísticamente significativa la suplementación con calcio comparándolo frente a placebo. En el análisis de subgrupos expone que la profilaxis con calcio es más útil en aquellas mujeres con alto riesgo de preeclampsia (RR 0.42; IC 95% 0.28-0.64) y si la suplementación se realiza durante 18 semanas o menos (RR 0.36; IC 95% 0.23-0.54). En los países en vías de desarrollo la suplementación con calcio presenta un efecto mayor (RR 0.50; IC 95% 0.35-0.70) que en los países desarrollados, pues en estos últimos la reducción del riesgo de preeclampsia no es estadísticamente significativa (RR 0.52; IC 95% 0.26-1.07). (11)

En la última revisión Cochrane, 2016, al analizar tres ensayos clínicos con 1,114 gestantes, la suplementación con calcio y vitamina D combinada si conlleva un menor riesgo de preeclampsia, frente a no recibir tratamiento o frente a placebo (5% vs 9%, RR 0.51; IC 95% 0.32-0.8). (12) Sin embargo, al analizar la vitamina D durante la gestación, se recogieron datos de dos ensayos clínicos con 219 participantes en total, los resultados apoyan el uso de la vitamina D para disminuir el riesgo de preeclampsia, pero las diferencias encontradas no son significativas (8.9% vs 15.5%; RR 0.52; IC 95% 0.25-1.05). (12)

El estudio VDAART (Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial) (13), realizado en EEUU, incluye 816 mujeres, 408 reciben 4,400UI de vitamina D₃ (semana 10 a 18) frente 408 placebo y 400UI de vitamina D. A pesar de tener un mayor tamaño muestral que en la revisión Cochrane anterior, los resultados del estudio no demostraron una disminución de la incidencia de preeclampsia (8.08% vs. 8.33% respectivamente, RR 0.97; IC 95% 0.61-1.53). Sin embargo, aquellas gestantes con niveles de vitamina D $\geq 30\text{ ng/mL}$, al principio y final del embarazo, presentan una menor incidencia de preeclampsia, estadísticamente significativa (RR 0.20; IC 95% 0.06-0.66). (14) Además se ha observado una diferencia en la expresión de hasta 348 genes relacionados

con la vitamina D en sangre periférica de gestantes que desarrollan preeclampsia. (14) Son necesarios más estudios en la etapa preconcepcional para conocer más exactamente el valor de la vitamina D en la preeclampsia.

Parto pretérmino

Una de las principales causas del inicio del parto antes de la semana 37 de gestación son las infecciones, aunque aún no está del todo clara la fisiopatología del inicio del parto de forma prematura. Esto se basa en que las infecciones conllevan un aumento en la producción de citoquinas, hecho que podría ser la base de la vía para el inicio del parto. La vitamina D, por su parte, parece tener un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmune y en la respuesta inflamatoria, por tanto, en la defensa frente a las infecciones¹⁵. Wei y col., en 2013, analizan 5 estudios observacionales para evaluar la relación entre vitamina D y parto pretérmino, incluye 1,271 gestantes. Aquellas con niveles de vitamina D <20 ng/mL (<50 nmol/L), la OR para parto pretérmino fue 1.58 (IC 95% 1.08-2.31). Efecto que se mantiene con niveles de vitamina D inferiores a 30 ng/mL (<75 nmol/L), la OR de parto prematuro fue 1.13 (IC 95% 0.73-1.71). (15)

Pérez-López et al, 2015, analizan 3 EC (n: 2,299), comparando suplementos de calcio, vitamina D y hierro frente a placebo. No encuentran diferencias en la tasa de parto pretermino entre las gestantes que reciben o no suplementos de vitamina D, con un RR 1.26 (IC 95% 0.60 - 2.63). (16) En un meta-análisis reciente de estudios observacionales concluye que la insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/dL) también se asocia a un mayor riesgo de parto pretérmino. PTB (<35 - 37 semana, 20–30 ng/dL) RR 1.24 (95% IC 1.04 - 1.49), PTB (<35 - 37 semana, <20 ng/dL) RR 1.36 (95% IC 1.04 - 1.78), PTB (<32 - 34 semana, <30 ng/dL) RR 1.83 (95% IC 1.23 - 2.74), PTB (<32 - 34 semana, <20 ng/dL) RR 1.86 (95% IC 1.28 - 2.68). (17)

El meta-análisis Cochrane 2016, de 3 EC, que incluye 477 gestante, confirma que los suplementos de vitamina D durante la gestación se asocia a una reducción del parto pretérmino al compararlo frente a placebo o no intervención (8.9 vs 15.5%; RR 0.36; IC 95% 0.14 - 0.93, moderate quality) (12) y con una disminución del riesgo de bajo peso al nacer (<2500g, RR 0.40: IC 95% 0.24 - 0.67, moderate quality). (12) Mientras que la suplementación de calcio más vitamina D aumenta el riesgo de parto pretérmino (RR 1.57; 95% CI 1.02 - 2.43, 3 EC, 798 gestantes, moderate quality). (12) Son necesarios más estudios de intervención para confirmar que el aporte de vitamina D puede reducir el riesgo de parto pretérmino.

Diabetes gestacional

El déficit de vitamina D parece tener relación con niveles altos de glucemia, resistencia a la insulina y un incremento del riesgo de padecer diabetes mellitus gestacional. La vitamina D regula el calcio intra y extracelular, siendo éste un cofactor importante de la insulina en hueso, músculo y tejido adiposo. Este efecto también tiene lugar durante la gestación. Del meta-análisis de Aghajafari, 2013, incluye 31 estudios observacionales se concluye que niveles bajos de vitamina D incrementan el riesgo de diabetes gestacional en un 49% (OR 1.49; 95% IC 1.18 - 1.89). (18) En un análisis secundario se observa que gestantes con diabetes gestacional presenta un nivel de vitamina D menor que el grupo control (diferencia media -7.36nmol/L, 95% IC -10.16 -

4.56nmol/L), aunque esta diferencia media no se mantiene al estratificar por país de origen y estudio. (18) Resultados similares son encontrados en el meta-análisis de estudios observacionales de Wei. (15)

Sin embargo estos datos no se confirman posteriormente en la revisión Cochrane de De-Regli que incluye 2 EC (n: 219 mujeres). El riesgo de diabetes entre las gestantes que reciben vitamina D frente a no recibir intervención/placebo es similar (RR 0.43; 95% IC 0.05 - 3.45, very low quality)¹². Lo mismo sucede en gestantes que reciben suplementos de calcio y vitamina D (RR 0.33; 95% IC 0.01 - 7.84). (12)

Cesárea

Hay estudios observacionales en los que gestantes con niveles menores de vitamina D presentan una mayor tasa de cesárea, en base a la teoría de que gestantes con déficit presentan una menor fuerza a nivel de la musculatura pélvica y por lo tanto se prolonga el trabajo de parto aumentando el riesgo de cesárea. Sin embargo el meta-análisis de ensayos clínicos no ha encontrado que la suplementación con vitamina D disminuya el riesgo de cesárea. (16)

ALTERACIONES NEONATALES RELACIONADAS CON EL DEFICIT DE VITAMINA D

Crecimiento óseo fetal

La vitamina D y los niveles de calcio materno influyen en la homeostasis del calcio en el feto, por lo que se cree que esto puede influir en el crecimiento óseo fetal. En el meta-análisis de De-Regli que incluye 3 EC (n: 493 mujeres) concluye que gestantes que reciben suplementos de vitamina D tienen una menor frecuencia de bajo peso al nacer (<2500g) que las que no reciben intervención o placebo (RR 0.40; 95% CI 0.24 - 0.67, moderate quality). (12) Además la suplementación incrementa la longitud del recién nacido, diferencia media (MD) 0.70, 95% CI 0.02 - 1.43; 4 EC, n: 638 y la circunferencia cefálica, MD 0.43, 95% CI 0.03 - 0.83; 4 EC, n: 638. (12)

El primer estudio que relaciona el raquitismo congénito con el déficit de vitamina D, hipofosforemia e hipocalcemia es el de Frod en 1973 (19), en Southampton, en que desarrolla un estudio longitudinal en gestantes con niveles bajos de vitamina D, en el que concluye que no se registra influencia en la longitud del fémur del recién nacido, pero que se observa relación inversa entre los niveles de vitamina D materna y el área de la metafisis femoral y el índice de desarrollo del fémur. (19)

Asma en la infancia

El déficit de vitamina D también se ha relacionado con la generación de asma en la infancia, en base a su efecto en el desarrollo y maduración del sistema inmune. Chawes y col. indican que la suplementación hasta niveles maternos de vitamina D suficientes durante el embarazo con 2,800UI/día de vitamina D₃, en comparación con el suministro de 400UI/día, no reduce de forma significativa la persistencia de sibilancias a los 3 años de edad. (20)

El estudio VDAART (13) compara el efecto de suplementación de 4,400UI/día de vitamina D frente a 400UI/día desde la semana 10-18 de embarazo, entre gestantes con alto riesgo de

descendencia con asma y no encuentran una reducción significativa en la incidencia de asma y sibilancias recurrentes hasta los 3 años. Sin embargo, el meta-análisis de estos dos EC si muestra una reducción significativa en el riesgo de asma y sibilancias a los 3 años con la suplementación de vitamina D especialmente en gestantes con niveles 30ng/mL. (21)

Aunque la tendencia de los resultados muestra asociación entre la vitamina D y el asma, las diferencias entre dosis en los diferentes ensayos disminuye la robustez de los resultados. Además parece que son necesarias dosis mayores de 400-600UI/días, las habituales en el embarazo, para encontrar ese efecto beneficioso sobre la patología pulmonar en el recién nacido.

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

-Las sociedades científicas de Endocrinología se reunieron para elaborar un documento de consenso para la prevención del raquitismo, 2016. En el mismo recomiendan que la gestante debe recibir una suplementación con 600UI/día de vitamina D durante el embarazo y la lactancia, el cual mantendrá unos niveles adecuados de 25(OH)D especialmente el mujeres con riesgo de déficit, para prevenir la elevación de FA en cordón umbilical, incremento del tamaño de la fontanela, hipocalcemia neonatal, raquitismo congénito y mejora en la formación del esmalte dental (2++). Hay poca evidencia de que la suplementación protegerá o mejorará los parámetros antropométricos (2+), y no hay evidencia de que proteja o mejore el crecimiento a corto o largo plazo así como la masa ósea infantil (2++). (22)

-En 2010, el Food and Nutrition Board del Institute of Medicine of the National Academies (23) establece que durante el embarazo y la lactancia el aporte adecuado de vitamina D es de 600 UI/día para prevenir signos radiológicos y marcadores bioquímicos de raquitismo en el neonato y en la infancia. El American College of Obstetrics and Gynecologists (24) en el comité de opinión de 2011, apoya dicha recomendación, sin embargo no hay suficiente evidencia para recomendar el cribado de déficit de vitamina D en todas las gestantes. Solo se debe hacer determinación de 25(OH)D en gestantes con factores de riesgo e interpretar los valores de forma individual. Cuando presenta déficit de vitamina D la dosis de seguridad sería 1000-2000UI/día, ya que dosis mayores no han sido estudiadas durante la gestación. Además en la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar la vitamina D en la prevención del parto pretérmino o la preeclampsia.

-La World Health Organization (25) no recomienda la administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo para prevenir el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones (**recomendación fuerte**). Además, debido a la limitada evidencia actualmente disponible para evaluar directamente los beneficios y daños del uso de suplementos de vitamina D en el embarazo para mejorar los resultados de salud materna e infantil, el uso de esta intervención durante el embarazo como parte de la atención prenatal de rutina tampoco es recomendado (recomendación condicional).

- Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia²⁶ (2017) no hay datos suficientes para recomendar un cribado rutinario a todas las embarazadas. En aquellas gestantes con mayor riesgo de hipovitaminosis D como obesidad, factores de riesgo de preeclampsia, poca ex-

posición al sol o sometidas a cirugías gastrointestinales que limiten la absorción, debería realizarse esta determinación al inicio de la gestación. Aunque nivel óptimo de 25 hidroxivitamina D es desconocido debería encontrarse por encima de 20 ng/ml para prevenir complicaciones. La suplementación diaria de las embarazadas con vitamina D (colecalfiferol o ergocalciferol) es segura durante el embarazo, siendo preferible el colecalfiferol (vitamina D3) al ergocalciferol (vitamina D2). La dosis recomendada es entre 400-600 unidades diarias. En gestantes con alto riesgo de hipovitaminosis D o niveles insuficientes (15-30 ng/ml), se aconseja aumentar la dosis al menos hasta 25 microgramos/día (1.000 unidades), y en gestantes con niveles deficientes (<15 ng/ml) deberían administrarse 2000 unidades/día.

CONCLUSIÓN

Es necesario que se realicen más estudios, sobre todo ensayos clínicos, para poder relacionar significativamente la hipovitaminosis D con algunas patologías durante la gestación o resultados perinatales graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58725.
 2. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM: Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010; 31: 1027–1034.
 3. Liu NQ, Hewison M: Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 37–47.
 4. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Ann Nutr Metab* 2018; 72:179-192.
 5. Food, Nutrition Board. National Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington DC: National Academy Press, 2010.
 6. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2014;144(Pt A):138–45.
 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119(2 Pt 1):396-407
 8. Caldeyro M, Sosa C. Calcium effect on preeclampsia decreasing rate. *Rev. Latin. Perinat* 2015;18 (3).
 9. Belizán JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy-induced hypertension: Up-to-date evidence. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158 (4): 898-902
 10. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 6.
 11. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10).
 12. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 14;(1):CD008873.
-

13. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, et al. Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(4):362-70.
14. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, Macones G, Strunk RC, Bacharier LB, Zeiger R, Hollis BW, Handy DE, Sharma A, Laranjo N, Carey V, Qiu W, Santolini M, Liu S, Chhabra D, Enquobahrie DA, Williams MA, Loscalzo J, Weiss ST. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4702-4715.
15. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26 (9): 889-99.
16. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Hernandez AV. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1278-88.e4.
17. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One* 2017;12(3):e0173605.
18. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
19. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 25 (1):14–9.
20. Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 353–361.
21. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Weiss ST: Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: a combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12:e0186657.
22. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Makitie O, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415.
23. IOM. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D.C.: The National Academic Press; 2011.
24. Committee, Opinion, #495. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118:197–8.
25. World Health Organisation. Vitamin D Supplementation in Infants. Geneva: World Health Organisation. 2016
26. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control Prenatal del Embarazo Normal. 2017.

ACIDOS GRASOS OMEGA 3 Y PROGRAMACIÓN FETAL

Dra. María del Mar Sanchez Gila

Médica. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Perinatal
Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada
Granada. España

INTRODUCCION

Los ácidos grasos ω -3 (omega-3) son poliinsaturados esenciales de cadena larga, necesarios para una buena salud y un desarrollo adecuado. A diferencia de los ácidos grasos omega-3 de origen vegetal, los aceites de origen marino (de pescado o de algas) contienen ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA), de cadena larga que también se denominan ácidos grasos “esenciales” porque el organismo no puede sintetizarlos y debe incluirlos a través de la dieta. El DHA y el EPA atraviesan la barrera hematoencefalica y la transplacentaria. En el período prenatal aumenta el riesgo de carencia de ácidos grasos omega-3 en las madres, ya que las reservas de los tejidos maternos suelen disminuir al utilizarse para el desarrollo del feto. La administración de suplementos de omega 3 durante el embarazo se ha evaluado como posible método para prevenir la prematuridad, la preeclampsia o aumentar el peso al nacimiento ya que prolonga la gestación. Otras posibles ventajas de su uso son un mayor desarrollo cerebral del feto y un menor riesgo de parálisis cerebral y de depresión puerperal.

La biodisponibilidad o dosis de DHA afectara a la concentración de DHA en sangre de cordón y parece estar relacionado con la programación del neurodesarrollo infantil y la respuesta inflamatoria.

EFFECTOS DE LOS ACIDOS GRASOS OMEGA 3 DURANTE LA GESTACION

NEURODESARROLLO: El DHA ha sido relacionado por muchos expertos como fundamental en el normal desarrollo del cerebro y la retina fetal, por ello y dado que la dieta de las gestantes en su mayoría es insuficiente, se ha promovido la suplementación de todas las gestantes para garantizar el normal funcionamiento y desarrollo de la visión y de la función cognitiva infantil.

A pesar de estos datos, los estudios de suplementación durante el embarazo no lograron demostrar mejoras estadísticamente significativas en las evaluaciones de desarrollo neurológico infantiles pero si se observo relación entre el nivel de DHA en cordón y el desarrollo neurológico del niño.

En algunos estudios se han detectado diferencias cognitivas en la infancia pero dada la calidad por ser en su mayoría observacionales y de tamaño muestral limitado, no es posible establecer la causalidad y se consideran con baja evidencia. Solo en caso de recién nacidos prematuros se ha podido demostrar que la suplementación de la fórmula láctea mejoraba los resultados de las evaluaciones a los 18 meses sin diferencias a largo plazo, así como tampoco en la generación de otras patologías comunes en niños prematuros.

Sin embargo, a pesar de este concepto clásicamente aceptado y basado en estudios de evidencia baja e incluso en investigaciones aleatorizadas y comparadas con placebo, se observa que en el grupo con suplemento de DHA no hay mejoría en los datos de desarrollo cognitivo a través del lenguaje, ni en las habilidades académicas valoradas hasta los 7 años.

PARTO PRETERMINO: El potencial efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos esenciales durante la gestación, puede influir en aquellos procesos que están mediados por cadenas inflamatorias como la generación del parto prematuro, ya que al ser capaz de inhibir la acción de las prostaglandinas frena la contractilidad uterina.

Hasta 2016, varios metaanálisis (4,6,10) se habían publicado con resultados favorables en reducción del parto prematuro. La revisión Cochrane del 2006 (4) demostró un leve aumento en el tiempo de gestación con aumento de 2.6 días con (IC al 95% 1.03-4.07 días), con un discreto descenso en la tasa de parto prematuro por debajo de la semana 34 con RR:0.92 con (IC al 95% 0.79-1.07) sin evidencia de disminuir el parto por debajo de la semana 37, dado que la evidencia de esta revisión era muy débil y basado en un único estudio, no había suficiente criterio para recomendar la suplementación de forma universal a todas las gestantes.

Hasta la última revisión americana de 2016¹ realizada por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRO) varios metaanálisis se han publicado con resultados favorables en relación con la reducción del parto prematuro. Tras la publicación de esta revisión sistemática que incluye 11 reportes, está claro que la suplementación con omega 3 no reduce la incidencia de parto pretermino (RR:0.87)(IC al 95%, 0.66-1.15), sin embargo se observó un incremento en la longitud de la gestación con una mediana de diferencia de 0.3 semanas con (IC al 95% 0.04-0.62). Dicha suplementación tampoco disminuyó la incidencia de parto pretermino en pacientes con riesgo de parto prematuro con una OR:0.86 con (IC al 95% 0.65-1.15). Parece que la suplementación con ácidos grasos omega 3 en cualquier presentación no disminuye la probabilidad de tener un parto pretermino, sino que produce un aumento en la edad gestacional en pocos días. No hubo diferencias en patrón de crecimiento en infancia, riesgo de depresión postparto en las gestantes, desarrollo de trastornos de espectro autista en la infancia.

RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO: El hecho de que la ingesta de omega 3 pueda prolongar la gestación, influye también en que por estos mismos factores pueda haber un aumento del peso fetal pero no debido a un efecto obesogénico. Además, la teoría de que los ácidos grasos poliinsaturados mejora la perfusión placentaria, puede influir en el potencial de crecimiento fetal. En esa misma revisión Cochrane (2) se demostró una discreta diferencia de peso a favor del grupo con suplementación, aunque este aumento fue muy leve y no se pudo demostrar que hubiera diferencia en la tasa de recién nacidos de bajo peso al nacimiento con peso menor de 2500 g.

En la revisión del AHRO se demostró un incremento significativo en el peso fetal comparado con placebo basándose en 16 estudios con diferencia de peso de 74.8 g (IC al 95% 12.4-137.17).

Las series observacionales de uso de suplementos, ingesta alimentaria generalmente muestran asociación positiva entre el peso y los omega 3 pero con diferencias de peso muy escasas. Este incremento del peso fetal no se tradujo en una disminución de recién nacidos de bajo peso.

PREECLAMPSIA: El mecanismo fisiopatológico de la preeclampsia es complejo y en parte desconocido, aunque se postula en la disfunción endotelial como mecanismo predominante. La acción de los ácidos grasos omega 3 sobre la regulación de la acción de las prostaciclina y los tromboxanos podría mejorar las cifras de tensión arterial, de hecho se han realizado muchas investigaciones sobre los omega 3 y el riesgo cardiovascular en el adulto. (5,9). Durante la gestación la suplementación con DHA no tuvo efecto en el riesgo de hipertensión gestacional con OR 0.94 (IC al 95% 0.66-1.34) en población sana general. Esta suplementación en forma de aceite de pescado en gestantes de riesgo de desarrollar hipertensión tampoco influyo en el riesgo con OR: 1.04 (IC al 95% 0.76-1.42)

ENFERMEDAD ALERGICA: Los ácidos grasos omega 3 se han relacionado con mejora en la enfermedad alérgica y problemas respiratorios en la infancia, pero la evidencia es controvertida a este respecto. Hasta el 2015, la última revisión Cochrane registra las mejoras en la enfermedad alérgica en rangos de edad hasta los 36 meses, pero en la revisión sistemática de 2016 mostro como con la dosis habituales de 400 mg de DHA, o consumo diario de pescado con 50-60% de DHA y 30-40% EPA durante la gestación no demostraron reducción en la incidencia de asma, enfermedad respiratoria, dermatitis atópica u otras alergias alimentarias en su descendencia, OR: 0.95 con IC al 95% 0.77-1.16.

Dado que había publicaciones previas a favor de la mejora de la enfermedad alérgica como la ultima revisión Cochrane del 2015 aunque fuera solo en algunos parámetros seleccionados y en ciertos rangos de edad , posteriormente se publico un ensayo randomizado controlado con placebo con 736 gestantes a las que se les suplemento con 2.4 g diarios de ácidos grasos omega 3 con 54% EPA y 37% DHA y se demostró una reducción del 7% en la aparición de asma en la descendencia hasta los 5 años con 16.9% vs 23.7% en grupo control sin efectos adversos ni diferencias en los resultados neonatales .

PROGRAMACION FETAL: La nutrición intrauterina y su influencia en la programación fetal y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas está bien reconocido . La teoría de la programación fetal plantea la hipótesis de que el estado de salud y el desarrollo de ciertas enfermedades puede verse influido por factores o procesos fisiológicos que intervengan en el periodo de desarrollo critico en la primera infancia y tenga repercusión en las enfermedades a largo plazo en la edad adulta.

La epigenetica es la ciencia que estudia loa cambios heredables sin alteraciones en la secuenciación del ADN aplicado a la salud materno-fetal. Los factores ambientales y nutricionales a los que sometemos a un feto en etapas intrauterinas son cruciales para su desarrollo y programación no solo en etapas infantiles y adultas sino en futuras generaciones.

La nutrición en estas primeras etapas pueden tener una influencia crucial en la futura salud de los niños. La desnutrición y el crecimiento suboptimo fetal pueden contribuir en mayor medida

a un elevado riesgo de enfermedades crónicas, de forma que esos déficit nutricionales durante la gestación y la infancia provoca cambios fisiológicos y sobre el metabolismo a mediano y largo plazo, incrementando el riesgo de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, diabetes, obesidad, hipertensión.

Al proceso de plasticidad que se relaciona de forma estrecha con el fenómeno de la programación fetal consiste en la adaptación funcional o estructural que se produce cuando un agente externo o bien su privación durante una fase sensible de su formación como es la vida intrauterina puede producir cambios permanentes en su estructura. Estos cambios nutricionales actúan como detonantes para el desarrollo del crecimiento y metabolismo fetal, de forma que si un feto se adapta a unas circunstancias intrauterino y desarrolla mecanismos de adaptación esto será determinante en la infancia y edad adulta, en estados carenciales de escasez nutricional el feto interpreta la falta de estos nutrientes y se adapta para posteriormente en su etapa extrauterina aumentar su tasa de obesidad ya que en un ambiente de abundancia los tejidos se han adaptado a la restricción nutricional. Esto podría explicar porque entre los niños nacidos con bajo peso posteriormente tienen curvas de crecimiento muy aceleradas y alta tasa de obesidad infantil.

Esta plasticidad en las etapas de desarrollo tienen como consecuencia que según las condiciones ambientales en esos momentos críticos se desarrollen unos fenotipos u otros cambios ante un mismo genotipo. Estos supervivientes de la adversidad intrauterina muestran un fenotipo aorrador y esta programación sería una ventaja si se mantuviesen esas mismas condiciones de escasez en la vida postnatal ya que esta adaptación incluso se hereda en subsiguientes generaciones.

Esto parece suceder con los omega 3 durante la gestación y la primera infancia, el estatus y la suplementación de omega 3 durante la gestación interviene en la salud de la descendencia, son componentes biológicamente activos de la membrana de fosfolípidos con efectos conocidos sobre el sistema inmunológico modificando la liberación de las citoquinas, disminuyendo la peroxidación, con efectos conocidos sobre el desarrollo neuronal y una mayor producción de mediadores antiinflamatorios. Por esta razón la dieta, la nutrición y los suplementos de las gestantes van a modular la expresión génica del hijo. Los beneficios cardiovasculares de la administración de suplementos de ácidos grasos n-3 en niños y adolescentes son ahora objeto de investigaciones recientes, dado su papel en la reducción de los mediadores proinflamatorios.

También se ha investigado sobre la influencia de la administración de suplementos a gestantes obesas o diabéticas y valorar el efecto sobre la composición corporal de los niños en la infancia aunque las publicaciones no han encontrado diferencias en las medidas de los niños ni en la tasa de obesidad en la infancia entre los grupos tratados con placebo o con suplemento.

Existen múltiples estudios que señalan la relación entre la suplementación de omega 3 durante la gestación y las funciones cognitivas en la primera infancia aunque los resultados son contradictorios en sus resultados.

RECOMENDACIONES DE CONSUMO DE ACIDOS GRASOS OMEGA 3: La FDA y la mayoría de expertos están de acuerdo en que las mujeres que van a quedarse embarazadas, están en ese momento embarazadas o lactando se les debe recomendar el consumo de 1 a 3 raciones de pescado a la semana a ser posible eligiendo pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 y con bajo nivel de metales pesados. Aunque se considera que la evidencia disponible de los beneficios en la salud de la descendencia es de baja a moderada no tenemos evidencia de efectos nocivos .

A nivel mundial gran parte de los expertos e investigadores recomiendan la ingesta de DHA para un óptimo desarrollo cognitivo y visual de los niños. El pescado es el único alimento que de forma natural es rico en DHA por lo que se recomienda su consumo habitual para alcanzar unos niveles adecuados de DHA. Pero la realidad es diferente, el escenario habitual al que nos enfrentamos es que solo la minoría de la población alcanza los niveles recomendados de DHA con una media de 73 mg/día según datos de encuesta nutricional americana.

Para aquellas personas que no tienen disponible esa alimentación o no la toman por cualquier otra razón se recomienda el consumo de pescado o suplementos hasta llegar a 200-300 mg/día a pesar de no tener evidencia disponible. Lo que si sabemos es que la dieta sin pescado puede tener consecuencias o efectos no deseados en la descendencia por la falta de esos nutrientes.

Los estudios utilizan dosis muy variables, no han sido comparadas las diferentes dosis entre si de 133 miligramos a 3 gramos al día, por ello es difícil de conseguir datos con evidencia de calidad. Lógicamente es preferible el consumo de pescado, además por sus valores añadidos beneficiosos en proteínas, vitaminas, selenio. Ese sería el modo mas óptimo pero si no es posible es mejor recomendar su ingesta mediante alimentos fortificados o suplementos.

Las recomendaciones de limitar el consumo total de pescado para evitar los tóxicos presentes puede complicar el asesoramiento nutricional a embarazadas sobre el consumo de pescado porque aunque el pescado constituye una fuente importante de ácidos grasos omega-3, muchos tipos de peces pueden estar contaminados con metilmercurio o bifenilos policlorados (PCB), que pueden ser nocivos para el desarrollo fetal. Estos contaminantes potencialmente perjudiciales están presentes en todos los tejidos de los pescados, no se destruye al cocinarlo, y más del 95 por ciento se absorbe, por lo que el consumo de pescado es la principal fuente de exposición al mercurio. Esta toxicidad fue demostrada en comunidades Japonesas en el que las gestantes no presentaron clínica de toxicidad pero sus hijos tuvieron retraso en el desarrollo y secuelas neurológicas si se demostró en sus hijos que tuvieron como ceguera, sordera y parálisis cerebral.

El mercurio lo encontramos principalmente en dos formas químicas, como mercurio inorgánico y como metilmercurio, siendo ésta la forma que presenta mayor toxicidad. Esto es así porque el metilmercurio es liposoluble, es decir, tiene la capacidad de acumularse en la grasa de los animales. El proceso de transformación del mercurio inorgánico en metilmercurio no se conoce con total exactitud, pero los pescados y los mariscos son capaces de acumularlo en sus tejidos.

La dosis de referencia de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) de metilmercurio es de 0.1 mcg / kg de peso corporal /día, para la OMS en su comité de expertos en alimentación y contaminantes el límite lo marcan en 0.23 mcg/ kg peso/día, similar a la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición AESAN, esta cifra es muy variable dependiendo de la institución u organismo con variabilidad en esos rangos. La dosis de referencia es una estimación de una exposición diaria a la población con la cual los efectos nocivos son mínimo o inapreciables. Teniendo en cuenta el peso de una gestante en unos 80 kg, y un límite de 0.7 mcg/kg, significaría que podría consumir 112 mcg de mercurio semanal y valorando el tipo de pescado y la cantidad de mercurio, podría tomar múltiples raciones de pescado pequeño sin riesgo mientras que debería de tener cuidado con la ingesta de pescado grande como atún y emperador. (2)

Según el tipo de pescado el contenido en DHA es variable y su nivel de contaminación también. Como opción rica en DHA y baja en mercurio se incluye: anchoas, arenque, caballa, mejillones, ostras, salmón, sardinas, pargo y trucha, evitando el consumo de atún, tiburón, pez espada.

BIBLIOGRAFIA

1. Gallo Vallejo JL. Ácidos grasos Omega. En: Manuel Gallo. Nutrición Vitaminas y oligoelementos en el embarazo. Venezuela: Amolca; 2014. 96-101.
 2. Larqué Daza E, Blanco Carnero J.E. Ácidos Grasos de cadena larga Omega 3. En: Juan Luis Delgado. Nutrición y embarazo. Madrid: SEGO; 2018. 69-73.
 3. Lapillonne MD, Groh-Wargo S, Lozano C, Uauy R. Lipid needs of preterm infant: Updated recommendations. *J Pediatr* 2013;162:S37-47
 4. Newberry SJ. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. Evidence Report/Technology Assessment No. 224. AHRQ Publication No. 16(17)-E003-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2016. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. DOI: [https:// doi.org/10.23970/AHRQEP-CERTA224](https://doi.org/10.23970/AHRQEP-CERTA224).
 5. Gunaratne AW, Makrides M, Collins CT. Maternal prenatal and/or postnatal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD010085. DOI: 10.1002/14651858.CD010085.pub2.
 6. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing N, Bjarnadottir E, Schoos AM et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and Asthma in offspring. *N Eng J Med*. 2016; 375: 2530-9
 7. Barker DJ, Cluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 341(8850):938-41.
 8. Avila D, Mardones F, Cardona A, Rodriguez M, Karchmer S. Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev. Latin. Perinat*. 2015; Vol 18 (3): 166-171.
 9. Effects of prenatal n-3 fatty acid supplementation on offspring resolvins at birth and 12 years of age: a double-blind, randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2017; 118: 971–980.
 10. Foster B, Escaname E, Powel T, Larsen B, Siddiqui S, Menchaca J et al. Randomized Con-
-

trolled Trial of DHA Supplementation during Pregnancy: Child Adiposity Outcomes. *Nutrients*. 2017; 9, 566.

11. Sheppard K, Cheatham C. Omega-6 to omega-3 fatty acid ratio and higher-order cognitive functions in 7- to 9-y-olds: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutrition*. 2013;98 (3): 659-667

12. Katharine D, Wynecroft MD. The FDA's new advice on fish:it's complicated. *Am J Obst and Gynecol*. 2014; 211(5): 471-478.

RESERVAS DE ÁCIDO FÓLICO INTRAERITROCITARIO EN MADRES Y RECIÉN NACIDOS CON DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Dr. Msc. Edgar Kestler E.¹

1. Médico. Gineco Obstetra y Perinatologo. Maestría en Epidemiología. Director Ejecutivo del Centro de Investigación Epidemiológica en Salud Sexual y Reproductiva, Hospital General "San Juan de Dios". Ciudad de Guatemala. Guatemala

INTRODUCCIÓN

Los Defectos del Tubo Neural (DTN) representados principalmente por la espina bífida, la anencefalia y el encefaloce se presentan en todas las poblaciones. Anualmente, se calcula que nacen alrededor de 300,000 recién nacidos con estos tipos de defectos alrededor del mundo.(1,2) La prevalencia para esta enfermedad varía de país a país y aún puede variar dentro de un mismo país. En general, en poblaciones desarrolladas esta prevalencia se reporta entre 7.5/10,000 nacidos vivos para Canadá (3) y 9/10,000 nacidos vivos para Estados Unidos de América (4). En países en desarrollo, la prevalencia varía entre 10.1/ 10,000 nacidos vivos para Chile (5) y 6.3 / 10,000 nacidos vivos para Costa Rica.(6)

En Guatemala, la prevalencia encontrada en varios estudios de población hospitalaria varía desde 23 a 106 por 10,000 nacidos vivos (7,8,9). Datos recientes publicados sobre un sistema de vigilancia epidemiológica (10) reportan una tasa de defectos del tubo neural para el Departamento de Guatemala de 19.8 por 10,000 nacidos vivos, el cual incluye todos los nacimientos y mortinatos. En este mismo informe se reportan tasas específicas de 5.85, 12.25 y 1.77 por 10,000 nacidos vivos para anencefalia, espina bífida y encefalocele, respectivamente.

Estudios hechos hace más de 20 años en el Reino Unido (11) y Hungría (12) demostraron la importancia de la adecuada suplementación preconcepcional con ácido fólico para la prevención de las anomalías del tubo neural. A estos hallazgos siguieron una serie de reportes en diferentes países los cuales confirmaron la importancia del ácido fólico en la prevención de estas anomalías, surgiendo evidencia que también juega un papel importante en la prevención de otras alteraciones como gastrosquisis, cardiopatías congénitas, onfalocele, labio y paladar hendido, ano imperforado y defectos en extremidades (13, 14, 15)

La concentración del folato puede medirse en el suero sanguíneo o a nivel intraeritrocitario. Se prefiere para fines de estudio este último ya que es más estable, no se afecta por la dieta y se considera un aporte a largo plazo que puede corresponder a un promedio de 3 meses de depósito en las personas y no es afectado por la ingesta reciente de la dieta (16, 17). El nivel de folato sérico es transitorio y solamente indica su movimiento del sistema gastrointestinal hacia las células. Se ha demostrado además una relación inversa entre los índices de folatos intraeritrocitarios y la aparición de anomalías del tubo neural, a menor nivel mayor incidencia de estos.(16)

Estudios previos (12,17) que comparan niveles de folatos séricos e intraeritrocitarios en mujeres

con hijos con DTN, respecto a un grupo control de madres con recién nacidos sanos, han tenido resultados diversos. Algunos reportes indican que no existe diferencia significativa en cuanto a los niveles intraeritrocitarios de folato (12,17), mientras que otros estudios han encontrado diferencias significativas en los niveles de madres con recién nacidos con DTN y el grupo control (18). Al relacionar los niveles de folato materno con el de sus recién nacidos con anomalías del tubo neural, se ha determinado que estos tienen concentraciones más altas que sus madres. (19)

El objetivo de este estudio fue determinar si existen diferencias entre las concentraciones séricas e intraeritrocitarias de folatos en las madres y sus recién nacidos afectados con anomalías del tubo neural, comparados con un grupo control de madres y recién nacidos sanos en una población de mujeres que son representativas de países en vías de desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS

De agosto 2005 a marzo 2006, se realizó un estudio prospectivo de casos (DTN) pareado con un control sano, para conocer el estado sérico e intraeritrocitario de los folatos en las madres que han tenido hijos sanos sin ningún defecto congénito y compararlo con madres que han tenido hijos con anomalías del tubo neural.

a) Selección de casos y controles: El estudio se llevó a cabo en dos hospitales públicos (General San Juan de Dios y Roosevelt) y maternidades cantonales pertenecientes al Ministerio de Salud Pública y dos hospitales de maternidad del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, todos localizados en el Departamento de Guatemala. Fueron incluidos en el estudio todos los recién nacidos vivos que presentaban alteraciones del tubo neural, que puede ser aislado o acompañado de otro defecto congénito que se relacionaba a niveles bajos de ácido fólico. Se excluyó del estudio todo recién nacido en quien el defecto del tubo neural estuviera asociado a un grupo de múltiples defectos congénitos de etiología desconocida, anomalías cromosómicas evidentes, síndromes génicos, onfalocele sindrómico, hijos de madres diabéticas o que tomaban anticonvulsivantes, ácido valproico, fenitoina, primidona, carbamazepina, trimetoprin y finalmente alguna secuencia malformativa con bandas amnióticas. El grupo control estuvo constituido por madres y recién nacidos sanos, sin defectos congénitos visibles y fueron pareados con los casos por edad gestacional al nacimiento, peso del recién nacido, así como el nivel educativo de la madre.

b) Laboratorio: Para cada sujeto de estudio la medición del ácido fólico intraeritrocitario y ácido fólico sérico fueron obtenidas de sangre venosa materna y sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento. La sangre fue trasladada en tubos de ensayo con K2 EDTA como anticoagulante y transportada en hielo seco al laboratorio clínico popular de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala dentro de las primeras 24 horas de su obtención. La sangre fue almacenada a menos 20 grados Celsius hasta el momento de su análisis, que fueron realizados por un ensayo inmunométrico por el método de quimioluminiscencia en un equipo Immulite 1000 de Diagnostic Products Corporation (DPC). Esta casa provee los sueros respectivos para el control y calibración de las corridas. Los análisis de hematocrito utilizado para la transformación de los resultados en folato sérico e intraeritrocitario

fueron realizados y expresados en nanogramos por mililitro (ng/ml).

c) Consentimiento informado: Previo a la participación de las madres en el estudio, éstas fueron informadas sobre los objetivos de la investigación. Después de tener la seguridad que estaba clara su participación y aceptación en el estudio se obtuvo el consentimiento informado para la realización de la entrevista y obtención de la muestra sanguínea tanto de ella, como del recién nacido.

d) Tamaño de la Muestra: Dada una prevalencia de 23 por 10,000 niños nacidos vivos con defectos de tubo neural, un nivel de confianza de 95% (valor estándar de 1.96) y un margen de error de 5%, valor estándar de 0.05, la muestra final calculada fue de 88 casos, los cuales se distribuían en la mitad para cada grupo de estudio e incluía a la madre y al recién nacido.

RESULTADOS

No existió diferencia estadística entre las variables biológicas de los grupos de estudio. La edad de la madre y la edad al nacimiento del primer hijo fueron iguales para las dos series. Similar situación se presentó al analizar la historia obstétrica de las pacientes. El número de embarazos, abortos previos, partos, cesáreas, hijos vivos y muertos fueron iguales para ambos grupos. El sexo y el peso del recién nacido también fue similar.

La Tabla 1 presenta los resultados de ácido fólico sérico e intraeritrocitario de los recién nacidos y de las madres de los dos grupos de estudio. 74% de las mujeres tuvieron cifras séricas de ácido fólico, entre 3 y 17 ng/ml, que estaban dentro de parámetros adecuados. La mitad de cada grupo de los recién nacidos presentaron valores normales y la otra mitad por arriba de 17 ng/ml; 94% de las madres presentaron niveles de ácido fólico intraeritrocitario entre los rangos normales (93-641 ng/ml). Únicamente el 6% de éstas registraron niveles de ácido fólico menor de 93 ng/ml. Al comparar los dos grupos de estudio, el 11% de las madres que tuvieron recién nacidos con DTN presentaron niveles de ácido fólico menor de 93 ng/ml.

Ninguna de las madres con recién nacidos normales tuvieron niveles por debajo de 93 ng/ml ($p=0.05$). Los rangos normales de ácido fólico intraeritrocitario (93 a 641 ng/ml) en los recién nacidos fueron muy similares para aquellos que presentaron DTN (91%) comparado con los neonatos normales (98%). Ninguna diferencia se presentó en los niveles de ácido Fólico Sérico. (Tabla 1).

Distribución normal del ácido fólico intraeritrocitario materno para los dos grupos de estudio. Así como existe una modesta significancia estadística entre los niveles de ácido fólico intraeritrocitario para las madres con recién nacidos con DTN y el grupo control, también se observa una menor proporción de los casos estudiados con niveles más bajos del folato intraeritrocitario materno, y además la curva se presenta desplazada más a la izquierda, lo cual representa niveles más bajos de ácido fólico en las madres con recién nacidos con DTN.

Tabla 1
 Á.Fólico en suero intraeritrocitario/madres y recién nacidos

	DTN Normal	n/%	n=46/%	n=42/%	Valor de p
Valores de Ácido Fólico sérico (Madre)	3 – 17 ng/ml 18 – 76 ng/ml	65/74 23/26	34/74 12/26	31/74 11/26	P=0.81
Valores de Ácido Fólico sérico (Recién Nacido)	3 – 17 ng/ml 18 – 76 ng/ml	47/53 41/47	26/57 20/43	21/50 21/50	p=0.16
Valores de Ácido Fólico Intraeritrocitario (Madre)	< 93 ng/ml 93 – 641 ng/ml	5/6 83/94	5/11 41/89	0 42/100	p=0.05
Valores de Ácido Fólico Intraeritrocitario (Recién Nacido)	93 – 641 ng/ml > 641 ng/ml	85/97 3/3	44/91 2/4	41/98 1/2	p=0.53

Finalmente la media de 219.48 ng/ml (+ 125.67) para los recién nacidos con DTN y una media de 232.42 ng/ml (+ 76.60) para los neonatos normales. Otro estudio realizado en dos hospitales públicos del Departamento de Guatemala, (20), reporto que los niveles medios de ácido fólico en hemolizados de eritrocitos de recién nacidos sanos y de aquellos con defectos del tubo neural presentaban niveles de 405.4 ± 161.5 ng/ml y 357.2 ± 137.2 ng/ml respectivamente, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Resultados en dos poblaciones de ingresos económicos diferentes (21), que compara su nivel medio en el primer trimestre del embarazo y que no habían iniciado ninguna suplementación de ácido fólico reflejan que para el primer grupo con mejores ingresos era de 370.12 ± 131.55 ng/ml de ácido fólico intraeritrocitario, contra 306.02 ± 164.50 ng/ml para la población marginal suburbana, siendo estadísticamente diferentes. Por otra parte, la mediana de ácido fólico intraeritrocitario materna (no mostrada) para los recién nacidos con DTN fue de 186.21 ng/ml, la cual está muy por debajo para lo reportado en poblaciones de blancos y negros no hispanos, así como de mexicano-americanos que viven en Estados Unidos, (247, 196 y 235 ng/ml) (22)

CONCLUSIONES

La etiología de las anomalías del tubo neural es multifactorial. Sin embargo, el factor etiológico más importante identificado a la fecha es la deficiencia de ácido fólico, ya que cuando se establece un adecuado programa que favorezca su fortificación y/o suplementación periconcepcional, estos defectos del tubo neural pueden reducirse entre un 50 a 70% (23,24,25,26). Así también se ha publicado que los factores genéticos y específicamente los polimorfismos con el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR 677C>T, MTHFR 1298A>C) cuya prevalencia en determinadas poblaciones puede llegar a ser alta, 18% en mujeres de ascendencia mexicana y 11% en mujeres japonesas y chinas, puede explicar la alta frecuencia de DTN en estas poblaciones.(27) Sin embargo, una adecuada política de suplementación y fortificación de ácido fólico puede ser la única estrategia para la disminución de DTN aun en los casos de

polimorfismos en las poblaciones estudiadas (17,24,27,28,29).

Los niveles de folato en plasma reflejan las fluctuaciones de la ingesta diaria de alimentos, mientras que los de folato intraeritrocitario representan una reserva y un medio para mantener la homeostasis de los folatos y por lo tanto no está afectado por la ingesta dietética reciente (23). Estos datos muestran como una muestra de la población guatemalteca presenta reservas de ácido fólico intraeritrocitario materno muy por debajo de lo reportado en otras zonas. Al igual que fue previamente publicado, estos resultados también muestran que la proporción de la concentración de folato sérico materno y del recién nacido tienen valores más elevados. Existe una fuerte asociación positiva entre la concentración del folato materno en sangre, del plasma del cordón umbilical y de la placenta, lo cual sugiere que el paso del folato transplacental depende más de las concentraciones de folato plasmático que intraeritrocitario. (30).

Estos datos contribuyen a demostrar que valores de ácido fólico intraeritrocitario medidos por dos métodos de laboratorio diferentes muestran diferencias para los valores medios reportados, sin embargo es importante mencionar que todos estos estudios independientemente del método de laboratorio utilizado reportan valores menores para las madres que presentan recién nacidos con defectos del tubo neural. Por otro lado, niveles de ácido fólico encontrados en una población de mujeres jóvenes guatemaltecas no embarazadas se encontraban muy cerca al límite normal bajo. (234.6 + 75 ng/ml) (31)

Finalmente, hay que tomar en cuenta que los valores de ácido fólico encontrados para recién nacidos con defectos del tubo neural pueden estar influidos por el ácido fólico ingerido durante el embarazo. Es importante que Guatemala inicie programas de fortificación de alimentos con ácido fólico, ya que como se ha visto en otros países, a pesar del enriquecimiento de los cereales y granos que existe por ley desde enero de 1998, datos publicados recientemente (22) sugieren que las concentraciones de ácido fólico dentro de las mujeres norteamericanas no-embarazadas y en edad reproductiva han disminuido durante el período 1999-2000 al 2003-2004. Lo importante de esta información es que países desarrollados que invierten dinero en este problema de salud pública todavía encuentran dificultades en implementar un programa preventivo total. Este escenario es más complejo en países en desarrollo en donde aproximadamente el 50% de los embarazos son no planificados y la mayor parte de veces la mujer desconoce que está embarazada cuando los DTN ya han ocurrido (32) y es allí donde radica la importancia de la administración del folato en forma preconcepcional a las mujeres en edad reproductiva, ya sea en forma de suplemento o con la adecuada fortificación de alimentos.

A pesar de que los valores de ácido fólico intraeritrocitario reportados en Guatemala determinan valores medios bajos dentro de límites normales, la evidencia científica internacional muestra que se debe continuar apoyando los programas de suplementación y/o fortificación de este elemento para prevenir los defectos congénitos.

Existe la necesidad en el país de determinar a través de encuestas nutricionales los valores medios de ácido fólico, tomando en cuenta los diferentes grupos sociales de Guatemala. Los

países en desarrollo tienen aún un camino muy largo y difícil para hacer llegar no sólo la suplementación de 400 microgramos de ácido fólico diario a todas las mujeres en edad reproductiva y así reducir la ocurrencia de DTN, sino también el lograr que el pan, las tortillas, arroz, pastas y otros productos de consumo corriente puedan contener los requerimientos mínimos necesarios de ácido fólico.

Agradecimiento: Este proyecto fue posible realizarlo gracias al apoyo financiero del CDC Branco. Agra-decemos también el soporte administrativo otorgado por el Centro de Estudios en Salud, Universidad del Valle de Guatemala.

BIBLIOGRAFÍA

1. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ*:(2005)330:571-576
 2. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China. *N Engl J Med.* (1999) 341:1485-90.
 3. Wilson R.D. et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* (2003) 25:959-73.
 4. CDC. Spina Bifida and Anencephaly Before and After Folic Acid Mandate-United States. 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR* May, (2004)53:362-365.
 5. Hertrampf, E., Cortéz F. Folic Acid Fortification on Wheat Flour: Chile. *Nutrition Reviews*, 62;S44-S48.
 6. Tacsan L., Rivera M.A. The Costa Rican Experience: Reduction of Neural Tube Defects following Food Fortification Programs. *Nutrition Reviews*, 62;S40- S43.
 7. Cifuentes G.L. Perfil Epidemiológico de las Anomalías del Tubo Neural en Guatemala. Enero-Diciembre de 2000. Tesis de Médico y Cirujano. Univ. San Carlos de Guatemala, Fac. Cien. Méd. 2002.
 8. Duran A.D. et al. Prevalencia de Anomalías Congénitas en Comunidades Rurales de Guatemala. Tesis de Médico y Cirujano. Univ. San Carlos de Guatemala-la. Facultad de Ciencias Médicas. 2003.
 9. Valladares AV et al. Prevalencia de Anomalías Congénitas en Comunidades Rurales de Guatemala 2002. Tesis de Médico y Cirujano. Univ. San Carlos de Guatemala, Fac. Cien. Méd. 2003.
 10. Kestler E., Ortiz J. Sistema de Vigilancia Activo para Defectos del Tubo Neural. Vol. 1. No. 1 Enero - Julio 2006. Publicación Interna Centro de Investigación Epidemiológica en Salud Sexual y Reproductiva.
 11. Wild J et al. Investigation of factors influencing folate status in women who have had a neural tube defect-affected infant. *Br J Obstet Gynaecol.* (1993)100:546-9.
 12. Czeizel A., Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* (1992)327:1832-1835.
 13. Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Genet.* (2004) 125:12-21.
 14. Botto L et al. Occurrence of Omphalocele in Relation to Maternal Multivitamin Use: A Population-Based Study. *Pediatrics* (2002)109:904-908
 15. Hernandez-Diaz S et al. Folic Acid Antagonists During Pregnancy and the Risk of Birth De-
-

- fects. *N Engl J Med* (2009)343:1608-14.
16. Geisel J. Folic Acid and Neural Tube Defects in Pregnancy. A review. *J Perinat Neonat Nurs* 17:268- 279.
 17. Relton CL et al. Low erythrocyte folate status and polymorphic variation in folate-related genes are associated with risk of neural tube defect pregnancy. *Mol Genet and Metab* (2004) 81:273-281.
 18. Budunki V. et al. Maternal-fetal folate status and neural tube defects: a case control study. *Biol Neonate*. (1995)67:154-159.
 19. Thorand B. et al. Maternal and fetal serum and red blood cell folate and vitamin concentrations in pregnancies affected by neural tube defects. *Z Geburtshilfe Neonatol.* (1996)200:176-80.
 20. Quiroa Barreno L.R. Comparación entre la concentración de folatos hemolizados de glóbulos rojos de sangre de cordón umbilical de recién nacidos normales y recién nacidos con defectos del tubo neural. Guatemala. Univ. Francisco Marroquín, 2000, Tesis de Medico y Cirujano.
 21. Zambrano Ruano S. A. Niveles de ácido fólico en bemoalizados de glóbulos rojos en mujeres en su pri-mer trimestre del embarazo. Guatemala, Univ. Francisco Marroquín, 2002, Tesis de Medico y Cirujano.
 22. CDC. Folate Status in Women of Childbearing Age, by Race/Ethnicity. United States, 1999-2000, 2001-2002 and 2003-2004. *MMWR* (2007)55:1377- 1380.
 23. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* (1991)338:131-137
 24. Molloy AM, Mills JL, Kirke PN, Weir DG, Scott JM. Folate status and neural tube defects. *Biofactors.* (1999)10:291-4.
 25. CDC. Folate status in Women of Childbearing Age. United States 1999. *MMWR* (2000)Vol. 49/No. 42 pag 962.
 26. Berry R.J., Li Z., Erickson D. et al. Prevention of Neural-Tube Defects with Folic Acid in China. *N Engl J Med.* (1999)341:1485-90.
 27. Esfahani ST, Cogger EA, Caudill MA. Heterogeneity in the prevalence of methylenetetrahydro- folate reductase gene polymorphisms in women of different ethnic groups. *J Am Diet Assoc* (2003)103:200-711.
 28. Molloy AM, Mills JL, Kirke PN, Ramsbottom D, McPartlin JM, Burke H, Conley M, Whitehead AS, Weir DG, Scott JM. Low blood folates in NDT pregnancies are only partly explained by thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase: low folate status alone may be the critical factor. *Am J Med Ge-net.* (1998)78:155-9.
 29. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. *Childs Nerv Sys* (2003)19:537- 539.
 30. Baker H., Frank O., Deangelis B., et al. Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J. Obstet Gynecol* (1981)141:792-796.
 31. Gómez Fuentes, V.T. Niveles de acido folico en glóbulos rojos de estudiantes en edad fértil de insti-tuciones privadas y publicas. Guatemala. Univ. Francisco Marroquín, 2001, Tesis de Medico y Cirujano.
 32. CDC. Folate status in Women of Childbearing Age, by Race/Ethnicity-United 1999-2000 *MMWR* (2002)51:808-810.
-

EFFECTOS DE LA CONDICIÓN METABÓLICA MATERNA SOBRE EL IM- PRINTING Y LA MICROBIOTA INTESTINAL DE LOS HIJOS

Dr. Tomás Cerdó^{1,2,3}

Dra. Alicia Ruíz Rodríguez^{2,4}

Dra. Mireia Escudero-Marín^{1,2,3}

Dra. Estefanía Diéguez^{1,2}

Dra. Cristina Campoy^{1,2,3,5}

1Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España.

2Centro de Excelencia en Investigación Pediátrica EURISTIKOS, Universidad de Granada, España.

3Instituto de Neurociencias “Federico Olóriz”. Universidad de Granada. Granada. España

4Consejo de Investigación Médica / Centro de Investigación de Inflamación de la Universidad de Edimburgo, Queen’s Medical Research Institute, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido.

5CIBERESP: Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Salud Pública. Instituto Carlos III. Madrid. España

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la pandemia de la obesidad se ha visto incrementada con los hábitos de vida que la sociedad ha adoptado, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública a nivel global. Es por ello, que ha aumentado la necesidad de llevar a cabo intervenciones a nivel de salud pública, en las que se impliquen figuras de liderazgo para que resulten más eficaces (1).

Este problema se desarrolla en paralelo al aumento de la prevalencia de obesidad durante el embarazo, provocando efectos adversos tanto en la salud de la madre como en la del hijo y convirtiendo a la obesidad infantil en un destacado tema de estudio (2). Hasta la fecha, las investigaciones centradas en los orígenes de la obesidad se habían dirigido hacia los excesos en la alimentación o la genética individual (3). Sin embargo, debido al avance en las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento se ha podido observar el importante papel que ejerce la microbiota intestinal, tanto a nivel estructural como funcional, en el desarrollo de diferentes enfermedades, tales como la obesidad, el síndrome metabólico o la diabetes tipo II (4-6).

Se ha comprobado en individuos obesos, que ciertas bacterias pueden metabolizar diferentes nutrientes de forma más eficaz que otras, aumentando la absorción de calorías de la dieta y la cantidad de energía útil para el huésped, lo que contribuye al incremento de los depósitos de grasa (7). Diversos estudios han intentado asociar la obesidad con cambios en la filogenia de la comunidad, mostrando un aumento en el ratio Firmicutes/Bacteroidetes en ratones genéticamente obesos (ob/ob) y en humanos obesos (8, 9). Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar estos hallazgos, observando patrones variables en la composición de la microbiota en humanos obesos (10). Además, se ha comprobado que la microbiota intestinal de la madre contribuye a la programación de la salud de los hijos, junto a otros factores como el tipo de parto (vaginal o por cesárea), el tipo de alimentación postnatal (leche materna o fórmula), y

la exposición a antibióticos. La variabilidad en el establecimiento de la microbiota intestinal durante los primeros 2 años de la vida, puede favorecer un crecimiento y desarrollo óptimos o bien ser responsable de procesos de inflamación crónica, aumentando el riesgo de desarrollar alergias, enfermedades autoinmunes u obesidad y sus comorbilidades en etapas posteriores de la vida (11-13).

En este reporte se actualiza el conocimiento sobre los factores involucrados durante la vida precoz en el establecimiento de la microbiota intestinal, tanto en el desarrollo estructural de la comunidad bacteriana como de su funcionalidad y su relación con los cambios epigenéticos implicados en el riesgo de desarrollar obesidad. Así mismo, se actualiza el conocimiento sobre las intervenciones llevadas a cabo en otros estudios y las perspectivas de futuro para investigaciones venideras.

La importancia de la condición metabólica y el ambiente materno en la colonización bacteriana intestinal

Las primeras semanas del embarazo se asocian con un estado anabólico de la madre en el que se produce un aumento en las reservas de grasa y de nutrientes para cubrir las necesidades de la propia madre y de la unidad feto-placentaria (14). Cuando hay un déficit o un exceso de nutrientes, el feto tiene que adaptarse a este desequilibrio modificando su fisiología y metabolismo de forma constante (15). Los niños de madres obesas y diabéticas pueden ser susceptibles de convertirse en obesos, y muy probablemente su propia descendencia también compartirá esta vulnerabilidad, perpetuando el efecto de programación determinado por estas patologías maternas. Por tanto, el fenotipo de la descendencia no solo está influido por el genotipo, sino también por la condición metabólica y el ambiente maternos, incluyendo los hábitos de vida de la madre antes, durante y después del embarazo. Sin embargo, los mecanismos detrás de esta asociación no son del todo conocidos (16).

Una forma de explicar la influencia del estado metabólico materno es la transmisión de microorganismos obesogénicos a su descendencia, además del importante papel del estatus socioeconómico o factores ambientales (17).

Se ha demostrado que un IMC pre-concepcional elevado y una excesiva ganancia de peso durante el embarazo, se asocian con alteraciones en la microbiota intestinal materna, lo que influirá sobre el desarrollo de la comunidad microbiana de sus hijos (18). Se ha observado que una gran abundancia de bifidobacterias intestinales en los primeros años de vida parece estar asociada a un menor riesgo de sobrepeso (19, 20), mientras que grandes cantidades de *Bacteroides fragilis* en esta etapa aumentarían el riesgo de desarrollo de obesidad (21).

Además, se ha observado que la obesidad materna crea un entorno inflamatorio en el útero, que ejerce efectos postnatales de larga duración en el sistema inmune innato del niño y en el microbioma, predisponiendo en los hijos el desarrollo de la enfermedad del hígado graso (22, 23). Un reciente experimento en ratones demostró que el tratamiento materno a corto plazo con pirroloquinolina quinona antes del destete, consigue la remodelación de la microbiota in-

testinal temprana en combinación con la reprogramación de macrófagos, aliviando el entorno inflamatorio pro-inflamatorio sostenido e impidiendo la rápida progresión del hígado graso no alcohólico (24).

El IMC pre-concepcional no es el único factor que influye sobre la microbiota intestinal de los hijos, también influye el tipo de parto, la dieta y el uso de antibióticos, además de factores ambientales y genéticos (Figura 1) (25). Se ha comprobado que durante el parto vaginal, el exceso de peso pre-concepcional materno se asocia a diferencias en la adquisición de la microbiota intestinal neonatal, rica en *Bacteroides* y reducida en *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, y *Hydrogenophilus*, respecto a los hijos de madres sanas normopeso (26). Además, se ha observado que la leche materna o fórmulas suplementadas con pre/probióticos pueden influir en la prevención de la obesidad (27). Diversos estudios han demostrado que la madre transfiere al niño cepas pertenecientes al género *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, y *Bifidobacterium* a través de la leche materna. La exposición a esos filotipos bacterianos podría ejercer efectos beneficiosos contra el desarrollo de diferentes enfermedades asociadas a diarrea, alteraciones respiratorias, obesidad o diabetes (28). Por otro lado, en modelos de ratones libres de gérmenes (GF), se ha comprobado que el establecimiento de la comunidad microbiana permite la maduración del sistema inmune, siendo necesarios los microorganismos comensales para el desarrollo de un sistema inmune completamente funcional (29).

Establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal durante los primeros meses de vida

A lo largo del tiempo, la placenta se ha considerado un órgano estéril, pero estudios recientes han mostrado la existencia de una microbiota placentaria (30-32). Aunque el origen de la colonización bacteriana no está claro, se sabe que la comunidad microbiana está representada por bacterias no patogénicas pertenecientes a los filum Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria y Tenericutes (33).

Recientemente, la microbiota de la placenta se ha asociado con el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo y con parto prematuro, lo que destaca la importancia de las bacterias en la gestación (34). Una disbiosis placentaria durante el embarazo como consecuencia de un exceso en la ganancia de peso podría tener una influencia importante en la colonización y el establecimiento de la comunidad microbiana intestinal del bebé (35). Sin embargo, otros estudios no han encontrado pruebas convincentes de la existencia de un “microbioma placentario pretérmino” reproducible, siendo el ADN bacteriano indistinguible de los controles de contaminación (36, 37). Debido a que estos descubrimientos son muy recientes, los efectos de la modificación del perfil bacteriano derivados de la suplementación con probióticos durante el embarazo son desconocidos, por lo que son necesarios más estudios.

Tras el nacimiento se ha comprobado que en el meconio existe una comunidad inicial caracterizada por una mayor abundancia de Firmicutes comparada con Proteobacteria (38). Además, un estudio ha mostrado cómo el tipo de parto (vaginal/cesárea) no afecta a la diversidad de la microbiota presente en el meconio del bebé. No obstante, el meconio presentó menor diversidad de especies y mayor variación entre muestras en comparación con heces de adultos (39). Estos

resultados indican que el contacto microbiano durante la vida prenatal podría dejar una impronta en la microbiota de los hijos y en su sistema inmune, como preparación para una mayor transferencia de la comunidad durante el parto vaginal y la lactancia.

En cuanto al tipo de parto, estudios previos han demostrado que la microbiota de niños nacidos por parto vaginal es similar a la de la microbiota presente en el intestino y vagina materna. En cambio, los niños nacidos por cesárea tienen una comunidad microbiana intestinal más similar a las bacterias de la piel materna y del ambiente hospitalario (40). Estudios epidemiológicos sugieren que el parto por cesárea está asociado a un aumento del riesgo de padecer sobrepeso y obesidad en etapas posteriores de la vida (41). También se ha demostrado que el parto por cesárea se asocia a la adiposidad a las 6 semanas de edad, siendo esta relación más importante en niños nacidos de madres obesas, mostrando un mayor riesgo de obesidad y sobrepeso a los 11 años (42). De esto se deduce la necesidad de realizar más estudios en los que se controlen las diferentes variables que pueden afectar a los resultados, para conocer la verdadera influencia del tipo de parto en el establecimiento y colonización de la microbiota intestinal del bebé.

Otro factor a destacar, con una fuerte influencia en el desarrollo de la microbiota intestinal del niño, es el tipo de alimentación. La influencia del tipo de alimentación en los niños recién nacidos y de la dieta que el niño tendrá durante los primeros meses de la vida, influirá en el establecimiento y la composición de la microbiota intestinal a lo largo de su vida (43). Aunque la leche materna aporta todos los componentes necesarios para un buen desarrollo, muchos bebés no pueden tomarla por diversos motivos, por lo que deben alimentarse con fórmulas infantiles, que dan lugar a una mayor ganancia de peso y un aumento del riesgo de obesidad, hipertensión y diabetes (44).

La microbiota de los niños al final del primer año presenta diferente perfil microbiano en comparación con el perfil del adulto, ya que la composición inicial de la microbiota intestinal del bebé es simple, dinámica y muy inestable, produciéndose marcadas fluctuaciones. En recién nacidos, el ambiente intestinal es aeróbico, la comunidad microbiana está caracterizada por una baja diversidad y un dominio relativo de bacterias anaerobias facultativas de los filos Proteobacteria y Actinobacteria (45). A medida que los niveles de oxígeno se van reduciendo, la comunidad va incrementando su diversidad y los filos Firmicutes y Bacteroidetes que aumentan su dominancia (46), alcanzando a los 3 años de edad un parecido total a la del adulto en cuanto a composición y diversidad (47).

Tipo de lactancia y su influencia en la comunidad microbiana intestinal

Durante mucho tiempo se ha debatido sobre los beneficios de la leche materna en la fisiología y prevención de enfermedades durante la infancia. De hecho, la OMS y UNICEF recomiendan actualmente que todos los niños sean alimentados de forma exclusiva con leche materna durante los primeros 6 meses de vida, continuando con la misma hasta los dos años de edad o más (48). Un estudio llevado a cabo por Kramer et al., mostró cómo los niños que fueron alimentados exclusivamente con leche materna durante 6 meses presentaban menor morbilidad por enfermedades gastrointestinales y alergias, con tasas de crecimiento similares a las de los niños

no alimentados al pecho (49).

A lo largo del periodo de lactancia, la leche materna va a ir cambiando sus propiedades adaptándose a las necesidades requeridas en cada momento por el bebé (50). El calostro se produce durante los primeros días del postparto, y contiene grandes cantidades de IgA secretora, lactoferrina, leucocitos, y factor de crecimiento epidérmico. Tras éste, la madre produce leche de transición desde el quinto día a las dos semanas de postparto, y aunque comparte algunas características con el calostro, hay un aumento en la producción de leche que cubre las necesidades nutricionales y del desarrollo del bebé que se encuentra en crecimiento rápido. De la cuarta a la sexta semana de postparto, la leche materna se considera completamente madura y su composición permanece estable durante el transcurso de la lactancia (51-53). Es por ello, que las fórmulas infantiles deberían adaptarse a las diferentes necesidades fisiológicas y nutricionales del bebé en cada momento.

Hay evidencia de la capacidad de la alimentación postnatal temprana (alimentación de pecho y fórmula) programa epigenéticamente los órganos en desarrollo a través de la modulación del microbioma intestinal e influye en el fenotipo del peso corporal, incluida la predisposición a la obesidad (54).

Se ha observado que la leche materna es una fuente continua y excelente de bacterias comensales potencialmente beneficiosas, incluyendo Staphylococci, Streptococci, bacterias ácido lácticas y Bifidobacteria, con un número de células bacterianas de 10³ a 10⁵ por mililitro de leche materna, aunque el origen de estos microorganismos no está del todo claro, la hipótesis más aceptada es la basada en la vía entero-mamaria, donde las bacterias procedentes del intestino materno podrían alcanzar las glándulas mamarias vía células dendríticas y macrófagos (55). La presencia de Bifidobacteria en la leche materna es importante para la colonización del intestino del bebé y el desarrollo del sistema inmune, ya que dicha bacteria, media la activación de inmunoglobulina A (IgA) producida por las células plasmáticas en el intestino del neonato (56). Estudios de comparación de comunidades bacterianas intestinales entre niños alimentados con fórmula frente a los alimentados con leche materna, han mostrado como estos últimos presentan una comunidad más uniforme y dominada por los géneros Bifidobacteria y Lactobacillus (57), mientras que los alimentados con fórmula muestran mayores proporciones de Bacteroides, Clostridium, Streptococcus, Enterobacteria, y Veillonella spp. (57-60).

Aunque las fórmulas infantiles han evolucionado enormemente durante los últimos años, aún no se ha conseguido formular una leche que proporcione los beneficios que aporta la leche materna. Dentro de los componentes que conforman la leche materna, cabe destacar los oligosacáridos complejos no digeribles (HMOs – Human Milk Oligosacharides). Estos HMOs son considerados un tipo de prebióticos, ya que promueven el crecimiento y la proliferación de bacterias comensales beneficiosas y en consecuencia, previenen la colonización del intestino del bebé por patógenos, favoreciendo efectos positivos sobre la salud (61). Por tanto, la composición química de la leche materna influye sobre la microbiota intestinal a través del aporte de oligosacáridos que selectivamente son utilizados por bacterias específicas del intestino (62).

Además, otros componentes bioactivos presentes en la leche materna incluyen bacterias probióticas y oligosacáridos prebióticos, así como el factor de crecimiento transformante (TGF) β , la interleucina (IL) -10, la eritropoyetina, la lactoferrina, ciertos ácidos grasos y las hormonas relacionadas con la inflamación, como la leptina, que impulsan el desarrollo de la microbiota infantil que contribuye al metabolismo, la inmunidad y la salud del huésped durante toda la vida (63).

Probióticos, prebióticos y simbióticos en el lactante

Un método, cada vez más estudiado, para modificar la microbiota intestinal consiste en la administración de probióticos. Estos se definen como “microorganismos vivos que, suministrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del receptor” (64). A pesar de ello, solo las cepas bacterianas pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden utilizarse legalmente en alimentación infantil; no solo por haberse aislado varias de ellas en la leche humana, sino también por encontrarse en la leche de vaca, y por consiguiente estar presentes en productos cotidianos como el queso o el yogur. De entre las funciones beneficiosas que aportan estas bacterias para la salud intestinal destaca su capacidad de inhibir la proliferación de bacterias patógenas (65, 66). Por esta razón, se ha incrementado su uso en la suplementación de fórmulas infantiles junto a prebióticos como los HMOs (67). Ciertas poblaciones bacterianas asociadas al intestino poseen genes especializados para el metabolismo de los HMOs (68). Por otra parte, el metabolismo de estos sustratos produce lactato y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), además de aumentar la acidez ambiental, un factor importante en la prevención de la invasión de patógenos (69). Aunque el filum *Bifidobacteria* domina la comunidad microbiana intestinal de los lactantes alimentados al pecho, los HMOs son consumidos también por otros taxones bacterianos, (por ejemplo, *Enterobacteriaceae*), jugando un importante papel en la colonización del intestino por otras especies microbianas (70).

El concepto de prebiótico fue definido por primera vez en 1995 por Gibson, pero la versión más actual fue propuesta por la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) en 2017, la cual define un prebiótico como un “sustrato utilizado selectivamente por los microorganismos y que confiere un beneficio para la salud” (71). Entre los prebióticos más comunes se encuentran fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS), inulina y lactulosa. Además, la mezcla prebiótica del 90% de GOS más el 10% de FOS ha sido evaluada como segura para incorporarla a fórmulas infantiles (72).

Se han llevado a cabo diversos ensayos controlados aleatorizados para evaluar la eficacia y la seguridad de la suplementación con prebióticos en fórmulas infantiles (73, 74). Una vez recopilados los datos de estos ensayos en un meta-análisis, la ganancia de peso fue significativamente mayor entre los lactantes alimentados con fórmula suplementada con prebióticos comparados con el grupo placebo (75). Asimismo, un gran número de ensayos clínicos llevados a cabo en lactantes a término han mostrado resultados controvertidos relativos al aumento de bifidobacterias en heces debido a la suplementación de fórmulas infantiles con GOS y FOS. En una revisión sistemática publicada por Rao et al. (73) informaron que algunos de los estudios reflejaban una tendencia al incremento en la abundancia de bifidobacterias en lactantes alimen-

tados con fórmulas suplementada. Por el contrario, Mugambi et al. (76), en otra revisión sistemática, mostraron que la suplementación con prebióticos no logró incrementar la abundancia de bifidobacterias, lactobacilos ni disminuir los niveles de patógenos. Los prebióticos añadidos a las fórmulas infantiles cambian la actividad metabólica intestinal, proporcionando consistencia a las heces y una frecuencia de defecación más próxima a la de los lactantes alimentados con leche materna, además de una mejor ganancia de peso, deposiciones más blandas y reducción significativa del pH en heces (73, 76). Por otra parte, los prebióticos han sido empleados en la prevención o el tratamiento de la obesidad, donde estudios en humanos han mostrado resultados alentadores en el control de la obesidad, con reducción en el peso corporal y la masa grasa en adultos (77-79), a diferencia de los resultados observados en el metanálisis anteriormente mencionado donde la suplementación con prebióticos fue significativamente asociada con una mayor ganancia de peso (75).

En los últimos años se ha observado un interés creciente en la administración simultánea de pre- y probióticos, denominado como “simbióticos”. Aunque existen pocos estudios que hayan evaluado el efecto de la suplementación de ambos compuestos bioactivos administrados conjuntamente, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN apoya el uso conjunto de pre- y probióticos en las fórmulas infantiles, destacando el aumento en la frecuencia de deposiciones con el uso de tres tipos de simbióticos (*B. longum* BL999+GOS/FOS, *B. longum* BL999+*L. rhamnosus* LPR+GOS/FOS y *L. paracasei* subsp. *paracasei*+*B. animalis* subsp. *lactis*+GOS) (74). Asimismo, Ringel-Kulka et al. mostraron que un yogur con las subespecies *lactis* (BB-12) de la bacteria probiótica *Bifidobacterium animalis* y el prebiótico inulina, reducía significativamente el número de días de fiebre, mejoraba el desempeño social y escolar y aumentaba la frecuencia de movimientos intestinales en niños sanos tras acudir a su centro de salud (80).

Pese a que todos los estudios anteriormente mencionados muestran efectos beneficiosos y alentadores, los riesgos a largo plazo o los beneficios para la salud en cuanto a la suplementación con pre- y probióticos no están del todo claros y los resultados de estudios individuales necesitan ser replicados en ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados.

Alimentación complementaria

No solo la lactancia durante los primeros meses de vida va a tener un papel importante en el establecimiento y desarrollo de la comunidad microbiana intestinal, sino que la alimentación complementaria va a influir en dicha comunidad, perfilándola y estableciendo las bases de la que tendrá el niño en su vida adulta (81). Es por ello que varios estudios han mostrado que una disbiosis intestinal durante la vida temprana determinada por diferentes factores, como infecciones o antibióticos, podría prevenirse o revertirse durante el período de la alimentación complementaria a través del desarrollo de patrones nutricionales saludables (82-84). De hecho, las bacterias aeróbicas al nacer son reemplazadas por bacterias anaeróbicas involucradas en el metabolismo del lactato durante la lactancia, seguidas durante el período de alimentación complementaria por bacterias de tipo materno involucradas en la degradación de fibra y carbohidratos y la producción de ácidos grasos de cadena corta (81). Estos cambios ocurren desde los 9 meses a los 3 años de vida, y serán el resultado del tipo de ingesta de nutrientes que lleven

durante dicho periodo de tiempo (85).

Los estudios llevados a cabo en la actualidad se están centrando en descifrar la compleja red establecida entre la alimentación complementaria, la microbiota intestinal y el riesgo de sufrir sobrepeso u obesidad en la vida adulta. En relación a esto, diversos datos han mostrado que la introducción de la alimentación complementaria no se relaciona con la abundancia o la diversidad microbiana intestinal a los 9 meses, siendo el contenido dietético de proteínas y fibras el principal culpable de los cambios producidos en dicha comunidad (86). Curiosamente, estos cambios relacionados con los alimentos afectaron a grupos bacterianos que no eran predictivos del aumento de peso (85). Es por ello que debido a la falta de información sobre los mecanismos subyacentes en el contenido de la alimentación complementaria como factor influyente en la microbiota intestinal de los bebés, son necesarios más estudios longitudinales con el fin de comprender dichos mecanismos y su papel regulador en la salud a largo plazo.

Efecto de los antibióticos durante los primeros meses de vida

Aunque los efectos de la exposición a antibióticos durante la gestación sobre la adquisición de la microbiota en lactantes no han sido demostrados, se ha comprobado que la exposición prenatal a antibióticos tiene efectos sobre el peso del recién nacido y está asociada con el aumento del riesgo de obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas en el futuro (87, 88).

De hecho, durante la última década, distintas instituciones sanitarias nacionales e internacionales, han hecho un esfuerzo considerable para reducir el uso de antibióticos en población pediátrica, educando a los padres sobre la inutilidad del tratamiento de infecciones víricas con antibióticos y sobre la preocupación de la resistencia a antibióticos (89, 90). Sin embargo, a pesar de su reciente reducción, el uso generalizado de antibióticos en lactantes y niños, sigue siendo un problema de salud en países industrializados, principalmente debido a que frecuentemente la mayoría de las prescripciones han sido inadecuadas (91).

No obstante, incluso en países en los que el patrón de prescripción generalmente sigue las directrices nacionales con respecto a la elección de antibióticos, los antibióticos siguen siendo ampliamente prescritos a niños, particularmente en niños de corta edad (92-95). Además de la exposición a antibióticos para la prevención o tratamiento de infecciones, los niños podrían estar potencialmente expuestos a antibióticos a través de la cadena alimentaria o, más excepcionalmente, en el agua potable (96).

Estudios prospectivos han mostrado que los cambios en la microbiota intestinal en los primeros años de vida, podrían preceder al desarrollo de sobrepeso y obesidad (19, 21). Se ha visto que la administración de antibióticos a los niños puede modificar significativamente la microbiota intestinal reduciendo la diversidad filogenética y la carga microbiana (Figura 2) (97).

La disbiosis producida por las administraciones de antibióticos en lactantes durante el desarrollo de la microbiota puede ejercer efectos a largo plazo que podrían explicar la persistencia del riesgo de desarrollo de obesidad en la vida adulta. Se ha podido observar que a los 3 meses tras el tratamiento con varios antibióticos se produce una alteración de la comunidad micro-

biana intestinal (98). Sin embargo, la administración de antibióticos a neonatos ha sido asociada a varias condiciones clínicas críticas en las que se piensa que la modificación de la composición de la microbiota juega un papel importante en enfermedades tales como la enterocolitis necrotizante o la sepsis (99, 100).

Los lactantes prematuros tratados con amoxicilina y gentamicina durante la primera semana de vida, tienen un incremento de la abundancia relativa de *Enterobacter* y una menor diversidad bacteriana en la segunda y tercera semana de vida frente a aquellos que no han sido expuestos a antibióticos (101). La administración de penicilina, ampicilina, cefalexina, gentamicina, amikacina, eritromicina, vancomicina, clindamicina y teicomicina a lactantes prematuros ha sido asociada con una reducción en la abundancia relativa de la familia Bifidobacteriaceae y las especies pertenecientes a *Lactobacillales* spp., comúnmente relacionada con un estado saludable, además de un aumento en la presencia de la familia Enterobacteriaceae potencialmente patógena (101-103).

A todo ello se añaden los resultados de los experimentos con modelos animales libres de gérmenes, los cuales han proporcionado evidencia directa de la función clave de la microbiota en la asociación entre la exposición a bajas dosis de antibióticos y la promoción del crecimiento. En 1963, Coates y col. mostraron que en pollos libres de gérmenes, los antibióticos por si solos no tenían efectos en la promoción del crecimiento (104). Recientemente, Cox y col. han observado como los ratones libres de gérmenes que recibieron la microbiota de ratones tratados con bajas dosis de penicilina, ganaron más peso y masa grasa que aquellos ratones colonizados con microbiota procedente de animales control (82).

En definitiva, el tratamiento con antibióticos en los primeros años de vida puede llevar a alteraciones a largo plazo en la composición de la microbiota que se traducen en cambios en las funciones metabólicas del huésped, incrementando el riesgo de obesidad (105).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2014;384(9945):766-81. Epub 2014/06/02.
 2. Ogburn PL. Obesity and gestational diabetes in pregnancy: an evolving epidemic. *Journal of perinatal medicine*. 2016;44(4):361-2.
 3. Hollopeter G, Erickson J, Palmiter R. Role of neuropeptide Y in diet-, chemical-and genetic-induced obesity of mice. *International journal of obesity*. 1998;22(6):506.
 4. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008;57(11):1605-15. Epub 2008/10/23.
 5. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2015;gutjnl-2015-309990.
 6. Cerdó T, Ruiz A, Jáuregui R, Azaryah H, Torres-Espínola FJ, García-Valdés L, et al. Maternal obesity is associated with gut microbial metabolic potential in offspring during infancy. *Journal of physiology and biochemistry*. 2018;74(1):159-69.
-

7. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell host & microbe*. 2008;3(4):213-23.
8. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.
9. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(31):11070-5. Epub 2005/07/22.
10. Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2013;23(3):160-8. Epub 2012/11/15.
11. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox L, Blaser M. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *International journal of obesity*. 2013;37(1):16-23.
12. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-5.
13. Murphy EF, Cotter PD, Hogan A, O'Sullivan O, Joyce A, Fouhy F, et al. Divergent metabolic outcomes arising from targeted manipulation of the gut microbiota in diet-induced obesity. *Gut*. 2013;62(2):220-6.
14. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2007;50(4):938-48.
15. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;46(1):4-14.
16. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):170-8.
17. Galley JD, Bailey M, Dush CK, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PloS one*. 2014;9(11):e113026.
18. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(4):894-9.
19. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(3):534-8. Epub 2008/03/11.
20. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Bruck WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *mBio*. 2015;6(1). Epub 2015/02/05.
21. Vael C, Verhulst SL, Nelen V, Goossens H, Desager KN. Intestinal microflora and body mass index during the first three years of life: an observational study. *Gut pathogens*. 2011;3(1):8. Epub 2011/05/25.
22. Goyal NP, Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2016;20(2):325-38.
23. Thorn SR, Baquero KC, Newsom SA, El Kasmi KC, Bergman BC, Shulman GI, et al. Early life exposure to maternal insulin resistance has persistent effects on hepatic NAFLD in juvenile

- non-human primates. *Diabetes*. 2014;DB_140276.
24. Friedman JE, Dobrinskikh E, Alfonso-Garcia A, Fast A, Janssen RC, Soderborg TK, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents developmental programming of microbial dysbiosis and macrophage polarization to attenuate liver fibrosis in offspring of obese mice. *Hepatology communications*. 2018;2(3):313-28.
25. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in pediatrics*. 2015;3:17.
26. Mueller NT, Shin H, Pizoni A, Werlang IC, Matte U, Goldani MZ, et al. Birth mode-dependent association between pre-pregnancy maternal weight status and the neonatal intestinal microbiome. *Scientific reports*. 2016;6.
27. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The infant gut microbiome: evidence for obesity risk and dietary intervention. *Nutrients*. 2015;7(4):2237-60.
28. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013;69(1):1-10.
29. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ, editors. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Seminars in immunology*; 2007: Elsevier.
30. DiGiulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *Journal of perinatal medicine*. 2010;38(5):503-13.
31. Lee SE, Romero R, Lee SM, Yoon BH. Amniotic fluid volume in intra-amniotic inflammation with and without culture-proven amniotic fluid infection in preterm premature rupture of membranes. *Journal of perinatal medicine*. 2010;38(1):39-44.
32. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2(1):1.
33. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*. 2014;6(237):237ra65-ra65.
34. Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, Dissanayake VH. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(5):662-9.
35. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, Racusin DA, Versalovic J, Aagaard K. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(5):653. e1-. e16.
36. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome*. 2018;6(1):87.
37. Rehbinder EM, Carlsen KCL, Staff AC, Angell IL, Landrø L, Hilde K, et al. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018.
38. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PloS one*. 2013;8(6):e66986.

-
39. Hu J, Nomura Y, Bashir A, Fernandez-Hernandez H, Itzkowitz S, Pei Z, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PloS one*. 2013;8(11):e78257.
 40. Martin R, Makino H, Yavuz AC, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, et al. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *PloS one*. 2016;11(6):e0158498.
 41. Kuhle S, Tong O, Woolcott C. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2015;16(4):295-303.
 42. Blustein J, Attina T, Liu M, Ryan A, Cox L, Blaser M, et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *International journal of obesity*. 2013;37(7):900-6.
 43. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4578-85.
 44. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnerdal B, Domellöf M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(4):860-8.
 45. Bäckhed F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011;58(Suppl. 2):44-52.
 46. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut microbes*. 2012;3(3):203-20.
 47. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *science*. 2005;308(5728):1635-8.
 48. World Health O, Unicef. *Global strategy for infant and young child feeding*: World Health Organization; 2003.
 49. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding. *Protecting Infants through Human Milk*: Springer; 2004. p. 63-77.
 50. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics of North America*. 2013;60(1):49-74.
 51. Kulski JK, Hartmann PE. Changes in human milk composition during the initiation of lactation. *The Australian journal of experimental biology and medical science*. 1981;59(1):101-14. Epub 1981/02/01.
 52. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *The Journal of nutrition*. 2005;135(1):1-4.
 53. Castellote C, Casillas R, Ramirez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *The Journal of nutrition*. 2011;141(6):1181-7.
 54. Mischke M, Plösch T. More than just a gut instinct—the potential interplay between a baby’s nutrition, its gut microbiome, and the epigenome. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013;304(12):R1065-R9.
 55. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environmental microbiology*. 2014;16(9):2891-904.
-

Epub 2013/09/17.

56. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007;92(1):64-6. Epub 2007/06/29.
 57. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011;17(6):478-82.
 58. Adlerberth I, Wold AE. Establishment of the gut microbiota in Western infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009;98(2):229-38. Epub 2009/01/16.
 59. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(1):77-84.
 60. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied and environmental microbiology*. 2002;68(1):219-26. Epub 2002/01/05.
 61. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme*. 2008;62:205-18; discussion 18-22. Epub 2008/07/16.
 62. Turroni F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012;7(5):e36957. Epub 2012/05/19.
 63. Donovan SM, Wang M, Li M, Friedberg I, Schwartz SL, Chapkin RS. Host-Microbe Interactions in the Neonatal Intestine: Role of Human Milk Oligosaccharides-. *Advances in Nutrition*. 2012;3(3):450S-5S.
 64. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(Supplement 2):S58-S61.
 65. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(8):506-14. Epub 2014/06/11.
 66. Cerdó T, Ruiz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients*. 2017;9(11):1247.
 67. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(4):624.
 68. James K, Motherway MOC, Penno C, O'Brien RL, van Sinderen D. Bifidobacterium breve UCC2003 employs multiple transcriptional regulators to control metabolism of particular human milk oligosaccharides. *Applied and environmental microbiology*. 2018:AEM. 02774-17.
 69. Yu ZT, Chen C, Kling DE, Liu B, McCoy JM, Merighi M, et al. The principal fucosylated oligosaccharides of human milk exhibit prebiotic properties on cultured infant microbiota. *Glycobiology*. 2013;23(2):169-77. Epub 2012/10/03.
 70. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli V, Ksiazzyk J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients*. 2018;10(9):1161.
 71. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)
-

-
- consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2017;14(8):491.
72. Food ESCo. Additional statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligo-furctosyl-saccharose and oligogalactosyl-lactose) in infant formula and in follow-on formula. EC Scientific Committee on Food; Brussels, Belgium. 2001.
73. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2009;163(8):755-64. Epub 2009/08/05.
74. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(2):238-50. Epub 2010/12/15.
75. Koleva PT, Bridgman SL, Kozyrskyj AL. The Infant Gut Microbiome: Evidence for Obesity Risk and Dietary Intervention. *Nutrients*. 2015;7(4):2237-60.
76. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutrition journal*. 2012;11(1):1.
77. Lyon M, Wood S, Pelletier X, Donazzolo Y, Gahler R, Bellisle F. Effects of a 3-month supplementation with a novel soluble highly viscous polysaccharide on anthropometry and blood lipids in nondieting overweight or obese adults. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2011;24(4):351-9. Epub 2011/03/19.
78. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(6):1751-9. Epub 2009/04/24.
79. Yang HY, Yang SC, Chao JC, Chen JR. Beneficial effects of catechin-rich green tea and inulin on the body composition of overweight adults. *The British journal of nutrition*. 2012;107(5):749-54. Epub 2011/10/29.
80. Ringel-Kulka T, Kotch JB, Jensen ET, Savage E, Weber DJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of synbiotic yogurt effect on the health of children. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(6):1475-81. e3.
81. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):690-703.
82. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014;158(4):705-21.
83. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature medicine*. 2016;22(7):713.
84. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*. 2012;13(10):701.
85. Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Applied and environmental microbiology*. 2014:AEM. 00342-14.
86. Laursen MF, Andersen LB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, et al. Infant gut
-

-
- microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity. *Mosphere*. 2016;1(1):e00069-15.
87. Vidal AC, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Huang Z, et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *International journal of obesity*. 2013;37(7):907-13.
88. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *British journal of clinical pharmacology*. 2003;55(2):216-21.
89. Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003;22(12):1143-51.
90. Besser RE. Antimicrobial prescribing in the United States: good news, bad news. *Annals of internal medicine*. 2003;138(7):605-6.
91. Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, Brady MT, Byington CL, Davies HD, et al. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. 2013;132(6):1146-54.
92. Pottegård A, Broe A, Aabenhus R, Bjerrum L, Hallas J, Damkier P. Use of antibiotics in children: a Danish nationwide drug utilization study. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(2):e16-e22.
93. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European journal of pediatrics*. 2013;172(6):787-95.
94. Blix HS, Engeland A, Litlekare I, Rønning M. Age- and gender-specific antibacterial prescribing in Norway. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;59(5):971-6.
95. Schneider-Lindner V, Quach C, Hanley JA, Suissa S. Secular trends of antibacterial prescribing in UK paediatric primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(2):424-33.
96. Martin MJ, Thottathil SE, Newman TB. Antibiotics Overuse in Animal Agriculture: A Call to Action for Health Care Providers. *American journal of public health*. 2015;105(12):2409-10. Epub 2015/10/16.
97. Principi N, Esposito S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. *International journal of antimicrobial agents*. 2016;47(3):171-7.
98. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):553-64.
99. Leach ST, Lui K, Naing Z, Dowd SE, Mitchell HM, Day AS. Multiple opportunistic pathogens, but not pre-existing inflammation, may be associated with necrotizing enterocolitis. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(12):3728-34.
100. Berrington JE, Stewart CJ, Cummings SP, Embleton ND. The neonatal bowel microbiome in health and infection. *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(3):236-43.
101. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(1):23-9.
102. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2009;56(1):80-7.
103. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal micro-
-

biota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(3):538-44.

104. Coates ME, Fuller R, Harrison GF, Lev M, Suffolk SF. A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in a conventional environment, with and without dietary supplements of penicillin. *British journal of nutrition*. 1963;17(01):141-50.

105. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(3):182-90.

CAPITULO V
EPIGENETICA Y ALTERACIONES
INMUNOLOGICAS MATERNAS

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

***Dr. Osvaldo A. Reyes T.**

*GinecoObstetra. Jefe de Investigación
Maternidad del Hospital Santo Tomás

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es una patología autoinmune provocada por la acción de autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos de membranas celulares (AAF). Esto genera un estado de hipercoagulabilidad que se manifiesta en una tendencia aumentada a desarrollar trombosis vasculares (arterias y venas).

Se subdivide en SAF primario, cuando ocurre en ausencia de otras enfermedades autoinmunes y secundarias, cuando se asocia a enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico. En el embarazo puede aumentar el riesgo de muerte fetal intraútero, abortos espontáneos, partos pre-termino, preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. Es debido a esto que se está postulando diferenciar el síndrome antifosfolípidos con evidencia de trombosis vasculares del diagnosticado por antecedentes obstétricos, llamando a este último Síndrome Antifosfolípido Obstétrico (SAO)

En el 2010 se estableció el European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (Registro Europeo del Síndrome Antifosfolípido Obstétrico o EUROAPS por sus siglas en inglés). La iniciativa presentó su primer reporte en junio de 2012, concluyendo que el SAO es una forma diferente del SAF clásico, con mejores resultados obstétricos maternos/ fetales al recibir tratamiento y con una menor prevalencia de episodios trombóticos y/o progresión a Lupus Eritematoso Sistémico. (1)

DIAGNÓSTICO

Los criterios iniciales de clasificación del Síndrome Antifosfolípido datan de 1998, cuando un grupo de trabajo se reunió en Sapporo, Japón, como parte del Octavo Congreso Internacional en Anticuerpos Antifosfolípidos. Estos parámetros, conocidos como los Criterios de Sapporo fueron publicados en 1999 y por muchos años fueron la base para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido. (2)

Con el avance de los conocimientos en relación al Síndrome Antifosfolípido, se creyó conveniente revisar y ampliar estos criterios. Durante el Undécimo Congreso Internacional en Anticuerpos Antifosfolípidos 2004, un nuevo grupo de trabajo estableció un consenso más uniforme de elementos diagnósticos, los cuales salieron publicados en el 2006. Se les conoce como los Criterios de Sidney (3) y aunque mantienen los principios originales de requerirse un criterio clínico y uno de laboratorio para hacer el diagnóstico, la actualización establece principios más uniformes con fines de investigación al enfatizar los riesgos asociados en grupos (A, B y C).

CRITERIOS DE SAPPORO (1999)

CRITERIOS CLÍNICOS	
Trombosis vascular	Enfermedad en el embarazo
Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido.	Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales de 10 o más semanas de gestación documentadas por ultrasonido o examen directo del feto.
Trombosis confirmada por doppler o histopatología, exceptuando trombosis venosa superficial.	Uno o más partos prematuro de un neonato morfológicamente normal de 34 o menos semanas de gestación debido a preeclampsia severa o insuficiencia uteroplacentaria severa.
Confirmación histopatológica de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.	Tres o más abortos espontáneos recurrentes inexplicables antes de la semana décima de gestación excluyendo anomalías anatómicas u hormonales en los padres.

CRITERIOS DE LABORATORIO
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos anticardiolipina IgG y/o IgM en sangre a títulos medios a altos en por lo menos 2 ocasiones con un intervalo de por lo menos seis semanas, medidos por ELISA para aCL's dependientes de alfa 2 glicoproteína 1. • Anticoagulante lúpico presente en plasma en dos o más ocasiones con intervalo mínimo de 6 semanas, detectado mediante las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH).
SAF definido es considerado por la presencia de por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio. Wilson W A, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. <i>Arthritis Rheum</i> 1999; 42: 1309-11.

La Clasificación de Sidney agregó criterios clínicos adicionales (antecedente de infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular) y de laboratorio (positividad de la β 2-Glicoproteína I y de los anticuerpos anticardiolipina independiente de la necesidad del cofactor principal de las IgG e IgM, la β 2 glicoproteína I).

FISIOPATOLOGÍA

El SAF se asocia a la presencia de varios autoanticuerpos. Los más frecuentes (y necesarios para hacer el diagnóstico según los criterios actuales) son el anticoagulante lúpico (ACL), los anticuerpos anticardiolipinas (aCL-IgG/IgM) y la β 2 Glicoproteína I (β 2GPI-IgG/IgM).

CRITERIOS DE SIDNEY (2004)

CRITERIOS CLÍNICOS	
Trombosis vascular	Morbilidad obstétrica
Uno o más episodios de trombosis vascular arterial y/o venosa en cualquier órgano o tejido, confirmada por estudios de imagen o histopatológicos (a excepción de trombosis venosa superficial).	Una o más muertes fetales (>10 ^a semana de gestación) de fetos morfológicamente normales documentadas por ultrasonido o examen directo del feto.
Pacientes con un primer episodio de IAM o accidente cerebral vascular después de los 55 años (hombres) y 65 años (mujeres) en presencia de cualquiera de los factores de riesgo establecidos para enfermedad cardiovascular. Pacientes con neoplasias y pacientes con otros factores importantes de riesgo de trombosis (inmovilización prolongada, etc). Las trombofilias congénitas también deben ser consideradas.	Uno o más nacimientos prematuros (<34 semanas de gestación) de neonato morfológicamente normales debido a eclampsia o preeclampsia severa o insuficiencia utero-placentaria severa (peso de la placenta por debajo del percentil 10 y/o infartos placentarios afectando > 20% de la placenta). .
	Tres o más abortos tempranos (<10 ^a semana de gestación) antes de la semana décima de gestación excluyendo causas maternas anatómicas u hormonales y causas paternas y maternas cromosómicas.
Se recomienda clasificar en los estudios clínicos a los pacientes en los tipos IIa, IIb y IIc.	

CRITERIOS DE LABORATORIO
1. Anticuerpos anticardiolipina (IgG y/o IgM), título moderado o alto (>40 GPL o MPL o > del percentil 99), en al menos dos oportunidades separadas más de 12 semanas por ELISA estandarizado.
2. Anticoagulante lúpico en al menos 2 oportunidades separadas más de 12 semanas (criterios de ISTH).
3. Anti β 2GPI (IgG y/o IgM) (>percentil 99) en al menos dos oportunidades separadas más de 12 semanas, por ELISA estandarizado.
Categorizar pacientes de acuerdo al tipo de AAF (anticuerpo antifosfolípido) presente:
I. Cualquier combinación de aPL IIa. Sólo ACL IIb. Solo a CL IIc. Sólo anti- β 2GPI

Aun cuando el mecanismo exacto de acción de estos anticuerpos no es conocido varias hipótesis han sido formuladas. Considerando que la amplia gama de síntomas que se asocian con el SAF, lo más probable es que más de una vía o mecanismo estén involucrados en su fisiopatología.

En general, se dividen en dos grupos:

1. Inhibición de las reacciones hemostáticas presentes a nivel de la membrana celular. Los anticuerpos antifosfolípidos podrían afectar por medio de reacciones cruzadas algunas proteínas presentes en las membranas celulares, bloqueando de forma directa la interacción proteína-proteína o el acceso de ciertas proteínas a los fosfolípidos de membrana, afectando la actividad procoaguladora y anticoaguladora en el organismo. (4)

2. Efecto celular.

Los anticuerpos antifosfolípidos pueden estimular o alterar el funcionamiento de ciertas células. Esto puede generar la producción aumentada de factores de adhesión celular, factores tisulares; pueden afectar los mecanismos de fibrinólisis y alterar la relación tromboxano A₂/Prostaciclina. (5) Además, pueden provocar aumento de la agregabilidad plaquetaria o su activación. (6)

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

Estudios han demostrado que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos puede tener efectos sobre la unidad fetoplacentaria. El estudio de Berceanu (2008) se enfocó en los hallazgos morfológicos evidentes en pacientes con SAF (Criterios de Sidney) a nivel útero, placenta y cordón umbilical⁷. Realizaron un análisis de 68 mujeres con Síndrome Antifosfolípido Obstétrico, clasificadas en tres grupos siguiendo las recomendaciones internacionales actuales:

TIPO	CRITERIOS	N (%)
SAF Tipo I	Criterios Clínicos + Criterio de laboratorio (>1, cualquier combinación)	11 (16,17%)
SAF Tipo IIa	Criterios Clínicos + Anticoagulante Lúpico solamente	10 (14,7%)
SAF Tipo IIb	Criterios Clínicos + Anticuerpos Anticardiolipina solamente	31 (45,58%)
SAF Tipo IIc	Criterios Clínicos + β ₂ Glicoproteína I solamente	16 (23,52%)

En la literatura mundial se establece que el tipo IIb se asocia frecuentemente a morbilidad obstétrica (8) y el IIc a la tasa más baja manifestaciones durante el embarazo. (9)

El estudio de Berceanu encontró que los hallazgos morfológicos se agrupan en el eje Trombosis-Infarto- Necrosis, con los cambios más importantes a nivel de la placenta. En este órgano se describió como hallazgo más frecuente los infartos placentarios, depósitos calcáreos, trombosis intervellosa, estasis vellositaria y necrosis. A nivel umbilical se describen principalmente casos de trombosis y en el útero se registran trombosis, desórdenes degenerativos y necrosis focal miometrial. Al igual que lo descrito en la literatura mundial, el tipo más frecuente en este estudio y más asociado a patologías, era el IIb. (10-12)

Aun cuando estos resultados parecen apoyar la teoría inicial de que la evolución adversa en los embarazos con SAF es secundaria a vasculopatía placentaria existen dudas ya que no forman un patrón distinguible o específico para el SAF. (10) Varios autores (11-12) han encontrado hallazgos similares a los descritos en el estudio de Berceanu, pero otros han fallado en encontrar los mismos¹³. Esto parece indicar que mecanismos adicionales deben estar involucrados. Estudios *in vitro* y en animales sugieren que los AAF se pueden unir directamente con las células del trofoblasto causando una respuesta inflamatoria local, lesión celular y placentación inadecuada (14) además de la activación de la cascada de coagulación (clásica y alterna) y del complemento. (15)

Otros estudios en modelos animales han planteado el mecanismo por el cual los AAF pueden causar los cambios que terminan en una restricción del crecimiento fetal. (16) Aun cuando hay muchas hipótesis, Rand sugiere que los mismos interfieren con la actividad de la Anexina V, una proteína presente en la placenta, endotelios vasculares y otros tejidos. La Anexina V tiene potentes propiedades anticoagulatorias debido a su capacidad de desplazar los factores de coagulación de las superficies fosfolípídicas. Esta proteína se une a los fosfolípidos aniónicos, como los presentes en el sincitiotrofoblasto y en las células endoteliales, formando una capa protectora. Los anticuerpos antifosfolípidos desarman esta unión permitiendo el depósito de fibrina sobre las células del trofoblasto. Estudios *in vitro* realizados exponiendo células endoteliales y trofoblásticas a anticuerpos anticardiolipina (IgG) demostró que la presencia de estos anticuerpos reduce la cantidad de Anexina V presente en la superficie de células trofoblásticas y endoteliales, lo cual podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos en la interfase trofoblasto/endotelio-circulación sanguínea (17), con lo cual se afectaría la superficie de intercambio madre-feto. Este cambio podría terminar en pérdidas gestacionales tempranas, restricción del crecimiento fetal y muerte fetal intraútero.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la paciente con preeclampsia severa ha sido estudiada por varios autores (18-22), reportando casi de manera uniforme una mayor prevalencia de anticuerpos, 15 a 30%, en las pacientes con preeclampsia severa de aparición temprana. Aun cuando algunos autores han sugerido que tal asociación no existe, esto ha sido generado principalmente por los criterios de selección de pacientes incluyendo población que no forma parte de los criterios actualmente aceptados. (23)

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO – VALOR DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

Desde un punto de vista práctico, los criterios clínicos son escenarios donde se puede sospechar la presencia de un factor con propiedades trombóticas, por lo que el evento en sí no es de utilidad para determinar riesgos a futuro (el antecedente de una preeclampsia severa de aparición temprana no garantiza un cuadro similar en un futuro embarazo).

En realidad, es la presencia de anticuerpos (solos o en combinación) lo que realmente hace el diagnóstico y esto es motivo de sesgo al momento de tomar decisiones en base a resultados observados en estudios, ya que muchas veces no se hace la distinción entre las diferentes combinaciones y eso puede tener repercusiones en el resultado obstétrico. Por ejemplo, aun cuando la presencia de Anticoagulante Lúpico es un criterio de laboratorio aceptado para el diagnóstico, su sola presencia no se ha asociado a las manifestaciones clínicas descritas en la literatura. (24) Estos mismos autores, en una revisión reciente concluyen que en pacientes con SAF Obstétrico (criterios clínicos de resultados obstétricos adversos solamente) es la triple positividad la que hace el diagnóstico absoluto de SAF (Anticoagulante Lúpico positivo + Anticuerpos Anticardiolipinas en títulos medios/altos [IgG o IgM > 40GPL] + β 2 glicoproteína I [IgG o IgM > percentil99] positivo). Los casos con doble positividad (Anticoagulante Lúpico negativo + Anticuerpos Anticardiolipinas en títulos medios/altos [IgG o IgM > 40GPL] + β 2 glicoproteína I [IgG o IgM > percentil99] positivo) y los casos con resultados únicos de Anticuerpos Anticardiolipinas [IgG o IgM > 40GPL] o β 2 glicoproteína I [IgG o IgM > percentil99] deben ser considerados como posibles SAF. Sin embargo, se requieren más estudios enfocados en los casos con positividad única. (25)

EFFECTO NEONATAL DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

La presencia de anticuerpos maternos y la posibilidad de que los mismos puedan atravesar la barrera placentaria ha sido causa de preocupación, principalmente considerando los efectos que los anticuerpos antifosfolípidos podrían tener en el feto en desarrollo. Un estudio prospectivo publicado este año 2012 evaluó 38 pacientes con AAF para determinar el porcentaje de paso transplacentario de los anticuerpos y encontró presencia de anticuerpos en el 42,1% de los neonatos. (26)

Otro reporte evaluó de forma independiente cada anticuerpo incluyendo 141 neonatos de madres con SAF, en el que se revela presencia de anticuerpos en neonatos al momento del nacimiento. Los porcentajes fueron de 20%, 25% y 43% para el anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y β 2 glicoproteína I, respectivamente. Los autores reportan que 4 casos, (2,8%) de los neonatos presentaron anomalías del comportamiento al momento del seguimiento por 24 meses. Aun cuando no es evidencia concluyente, este hallazgo sugiere que se debería dar seguimiento neurológico a los hijos de madres con SAF en busca de mayor evidencia de efecto directo de los AAF sobre el desarrollo neonatal. (27)

TRATAMIENTO

Existen en la literatura múltiples abordajes de manejo del SAF, pero en su mayoría dependen

básicamente del tipo de antecedente, más que del tipo de anticuerpo presente. En este segmento se enfoca la evidencia existente en cuanto al manejo del SAO (sin antecedente de eventos tromboticos, solo de resultados adversos perinatales) con los medicamentos que han demostrado utilidad a la fecha, aspirina sola o en combinación con alguna heparina, ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. La evidencia actual no ha demostrado que el uso de prednisona o inmunoglobulinas intravenosas tengan utilidad alguna en el manejo de la paciente con SAO.

ASPIRINA SOLA O EN COMBINACIÓN (HEPARINA)

Un estudio realizado por Farquharson comparó el efecto del uso de aspirina sola en dosis baja, con la combinación aspirina/heparina de bajo peso molecular (HBPM). Las pacientes fueron seleccionadas por el antecedente de abortos a repetición y positividad por AAF (ACL o aAC IgG/IgM) e iniciaron tratamiento antes de las 12 semanas de gestación (n: 98).

La tasa de nacidos vivos fue alta (72% en el grupo de aspirina, 78% en el grupo aspirina/HBPM), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (OR: 1,39; 95%IC: 0,55-3,47)²⁸. Un resultado similar es reportado por Laskin (estudio en mujeres con antecedente de por lo menos dos abortos previos o pérdidas fetales de menos de 32 semanas con persistencia de los mismos AAF del estudio de Farquharson)²⁹. Otros estudios, sin embargo, han concluido que la aspirina en dosis baja por sí sola no reduce el riesgo de pérdida del embarazo en comparación con el placebo. (15, 30,31) La recomendación actual, basado en estudios clínicos controlados y meta-análisis, es el uso de aspirina (dosis baja) más heparina para el manejo del SAO (por antecedente de abortos o pérdidas fetales).

El SAO por antecedente de preeclampsia de aparición temprana/restricción del crecimiento fetal no ha sido adecuadamente estudiado. Considerando el hecho de que el uso de aspirina es recomendado para la prevención de ambas patologías y que no hay evidencia de que la adición de heparina al tratamiento mejore los resultados perinatales, la recomendación actual sería el uso de aspirina solamente en estos casos. (32)

HEPARINA NO FRACCIONADA O HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR. ¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN?

El estudio de Noble comparó la combinación aspirina/ heparina no fraccionada (HNF) con aspirina/ HBPM (enoxaparina) en 50 pacientes con antecedente de tres o más pérdidas y AAF presentes. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos³³. Otros autores reportan similares resultados (usando enoxaparina³⁴ o dalteparina³⁵) por lo que al momento no hay evidencia que sugiera que las HBPM sean superiores a la HNF. Una revisión sistemática y meta-análisis reciente que analizó la utilidad de la monoterapia con aspirina en comparación de la combinación aspirina/heparina en pacientes con SAO concluyó que la combinación de aspirina/heparina confiere beneficios importantes, principalmente en la prevención de abortos del primer trimestre. Este efecto era evidente con el uso de HNF (OR 0,26; 95% [CI] 0.24-0.65 / NNT: 4), pero no así con la HBPM (OR 0,70; 95% CI 0.34–1.45)³⁶.

Algunos autores ensalzan las ventajas de la HBPM (a pesar de un costo más alto en comparación con la HNF) en relación a tres parámetros básicos: facilidad de administración, riesgo de trombocitopenia y riesgo de osteopenia. Facilidad de administración: Las HBPM se administran de forma SC una vez al día (en la mayoría de los protocolos), mientras que la administración de la HNF es dos veces al día (dosis baja: 5000 U SC bid). La diferencia no ha sido estudiada en términos de satisfacción del paciente, pero su relevancia es usuario dependiente.

Riesgo de trombocitopenia: Hay evidencia que sugiere que el uso de HNF tiene un mayor riesgo de trombocitopenia³⁷⁻³⁸, pero estos estudios evaluaron poblaciones muy específicas (profilaxis de trombosis venosa en pacientes después de cirugía ortopédica). Un meta-análisis posterior (13 estudios, 5275 pacientes) que comparó el riesgo de trombocitopenia en poblaciones más amplias (con otras patologías) utilizando dosis más altas (manejo de tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda) no encontró diferencia entre los dos grupos ($p=0,246$). (39) Además, la aparición de trombocitopenia secundaria al tratamiento con cualquiera de las formas de heparina es extremadamente baja (menos del 1,5%). Riesgo de osteopenia: Igual que el caso anterior, algunos estudios han sugerido un mayor riesgo de osteopenia con el uso de HNF en comparación con las HBPM (40-41) Sin embargo, estos estudios evaluaron dosis de tratamiento y no de profilaxis, como sería el caso en las pacientes con SAF. Dos estudios han evaluado el efecto de ambas drogas a dosis profilácticas en pacientes embarazadas (42-43) a nivel de la densidad mineral ósea (medida por DEXA en dos sitios diferentes: columna lumbar y cuello del fémur).

Ambos estudios describen una reducción de la densidad mineral ósea con ambos medicamentos, pero sin diferencia significativa entre ellos, independiente del uso concomitante de suplementos de calcio (el estudio de Backos no utilizó suplementos, mientras que las pacientes del estudio de Casele recibieron 500 mg de calcio/día).

MANEJO EN EL PUERPERIO

Este es un aspecto sobre el cual no hay mucha evidencia, pero el estudio realizado por Clarke (44) que evaluó 260 pacientes (87 con SAO y 173 controles) concluyó que las pacientes con SAF no parecen tener un riesgo aumentado de episodios trombóticos en comparación con controles sin AAF (tuvieron un solo caso de TVP en una paciente con SAO a las 3 semanas post parto, mientras recibía profilaxis anticoagulatória).

Las guías del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomiendan que las pacientes con persistencia de AAF, sin episodios de trombosis previos y sin otros factores de riesgo materno o indicaciones fetales para el uso de heparina pueden ser manejadas con vigilancia estricta prenatalmente, pero recomiendan el uso de HBPM en los primeros 7 días post parto. (45)

Se requieren más estudios aleatorizados controlados para determinar el estándar de conducta, pero a la fecha se sugiere estratificar el riesgo. Un factor importante a considerar es el número de AAF presentes, ya que la triple positividad aumenta el riesgo de TVP. (46)

CONCLUSIONES

El Síndrome Antifosfolípido Obstétrico tiene un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, algunos con secuelas a largo plazo, como la restricción de crecimiento fetal y por consiguiente su manejo debe ser individualizado y de inicio temprano. En estas pacientes el tipo de anticuerpo tiene repercusiones en término de los riesgos presentes (maternos, fetales e inclusive neonatales) y su determinación parece ser más importante de lo que inicialmente se pensaba. El tratamiento a la luz de la evidencia debe incluir la combinación de aspirina a dosis baja con heparina (HNF/HBPM), pero existen dudas razonables sobre la verdadera utilidad de las HBPM a pesar de su popularidad. Se requieren más estudios sobre el tema, enfocados preferiblemente en las pacientes con SAO, para determinar cual combinación consigue los mejores resultados perinatales

BIBLIOGRAFIA

1. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A preliminary first year report. EUROAPS Study Group. *Lupus*, June 2012; 21: 766- 768.
 2. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–11.
 3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DC, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
 4. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C., Borghi M.O. Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies (2004) *Clinical Immunology*, 112 (2), pp. 169- 174.
 5. Keeling DM, Campbell SJ, Mackie IJ, Machin SJ, Isenberg DA. The fibrinolytic response to venous occlusion and the natural anticoagulants in patients with antiphospholipid antibodies both with and without systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1991; 77: 354–9.
 6. Reverter JC, Tassies D, Font J, Khamashta MA, Ichikawa K, Cervera R, et al. Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1420–7.
 7. Berceanu S, Pătrașcu A, Berceanu C, Tica AA, Bădulescu A, Brăila MB, Simionescu C. Morphopathological changes induced by the Obstetrical Antiphospholipid Antibody Syndrome in fetal adnexa and uterus. *Rom J Morphol Embryol*. 2008;49(1):47-52.
 8. Branch WD, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience, *Obstet Gynecol*, 1992, 80(4):614– 620.
 9. Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin, *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, 106(2):102–107.
 10. Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental Pathology, Antiphospholipid Antibodies, and Pregnancy Outcome in Recurrent Miscarriage Patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 258–263.
 11. Van Horn JT, Craven C, Ward K, Branch DW, Silvermail RM. Histologic features of pla-
-

-
- centas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*, 2004, 25(7): 642-648.
12. Gharavi Az, Pierangeli Ss, Levy Ra, Harris En. Mechanisms of Pregnancy Loss in Antiphospholipid Syndrome. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, March 2001, 44(1):11-19.
13. Stoneemail S, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Poston R, Khamashta MA, Hunt BJ, Poston L. The Placental Bed in Pregnancies Complicated by Primary Antiphospholipid Syndrome. *Placenta*, 2006, 27(4):457- 467
14. Meroni, P. L. et al. Anti-phospholipid antibody mediated fetal loss: still an open question from a pathogenic point of view. *Lupus*, 2010, 19:453-456.
15. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 18(2):1-63.
16. Rand JH, Wu XX. Antibody-mediated disruption of the annexin-V antithrombotic shield: a new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82:649-655.
17. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, M.D., Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy Loss in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome — A Possible Thrombogenic Mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337:154-160.
18. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The Association of Antiphospholipid Antibodies with Severe Preeclampsia. *Obstet & Gynecol* 1989; 73(4): 541-545.
19. van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Huijgens PC, Koopman MMW, von Blomberg BM, Büller RH. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, May 1999; 180(5):1146-1150.
20. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BME, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, October 1995; 173(4):1042- 1048.
21. Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Cabero-Roura L, Alijotas-Reig J. Prevalence and clinical usefulness of the antiphospholipid and anti-cofactor antibodies in different Spanish preeclampsia subsets. *Lupus*, March 2012; 21(3):257-263.
22. Mello G, Paretto E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T et al. Thrombophilia Is Significantly Associated With Severe Preeclampsia. Results of a Large-Scale, Case-Controlled Study. *Hypertension* 2005, 46:1270-1274.
23. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, Fleury A, M'Barek M, Treisser A, Wiesel ML, Pasquali JL. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol*. Jan 2001;97(1):29-34.
24. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, et al. A comparison of lupus anticoagulant- positive patients with clinical picture of antiphospholipid syndrome and those without. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 309-10.
25. Pengo V, Ruffati A. Critical Update of the Antiphospholipid Syndrome Criteria. *The Open Autoimmunity Journal*, 2010, 2, 18-20.
26. Motta M, Boffa MC, Tincani A, Avcin C, De Carolis S, Lachassinne E. Follow-up of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: Preliminary data from the European neonatal registry. *Lupus*, June 2012; 21(7):761-763.
-

27. Mocková A, Ulčová-Gallová Z, Náhlovský J, Lukášová V, Dort J, Bibková K, Micanová Z. Occurrence of selected antiphospholipid antibodies in offspring born from mothers with autoimmunity. *Lupus*, June 2012; 21(7):793-795.
28. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Randomized, Controlled Trial of Treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408 –13.
29. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol*. 2009 Feb; 36(2):279-87.
30. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2000, 183(4): 1008-1012.
31. Mak A, Cheung MWL, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010;49:281–288.
32. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*, 2012, 157, 47–58.
33. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril*. 2005; 83(3):684-690.
34. Fouada UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouada IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Mar;112(3):211-5.
35. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, Ensom MH. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004 Aug;26(8):729-34.
36. Ziakas, PD, Pavlou M, Voulgarelis Michael. Heparin Treatment in Antiphospholipid Syndrome With Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*, June 2010, 115(6): 1256-1262
37. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-1335.
38. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood*. 2005;106(8): 2710-2715.
39. Morris TA, Castrejon S, Devendra G, Gamst AC. No difference in risk for thrombocytopenia during treatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis with either low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin: a metaanalysis. *Chest*. 2007;132(4):1131-1139.
40. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfraction-

-
- ated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost.* 1994;71(1):7- 11.
41. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost.* 2002;87(2):182-186.
42. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2876-2880.
43. Casele H, Haney EI, James A, Rosene-Montella K, Carson M. Bone density changes in women who receive thromboprophylaxis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1109-1113.
44. Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA, et al. Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol.* 2007;34(5):992- 996.
45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Acute Management Of Thrombosis And Embolism During Pregnancy And The Puerperium. Green-top Guideline No. 37b. February 2007, Reviewed 2010.
46. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res.* 2009;123(3):482-487.
-

TRASCENDENCIA DE LAS TROMBOFILIAS DURANTE EL EMBARAZO

Dr, Joaquín Bustillos¹

Dr. Oscar Durán¹

Dr, Dalton Avila²

Dr. Samuel Karchmer²

1Servicio de Obstetricia y Medicina Materno Fetal.

Hospital San Juan de Dios. San José. Costa Rica.

2Federación Latinoamericana de Medicina Perinatal (FLAMP)

(Costa Rica/Ecuador/México)

INTRODUCCION

El embarazo incrementa el riesgo de trombosis debido a la compresión de la vena cava por el útero grávido, y a las adaptaciones fisiológicas que se producen en el sistema de coagulación materno por incremento de los factores II, VII y X, producción de trombina e inhibición de proteína S, que tienen por objeto evitar la pérdida masiva de sangre en el parto. (11)

Los fosfolípidos son los principales constituyentes de las membranas celulares, mientras que los anticuerpos antifosfolípidos (AaFL) son elementos proteicos dirigidos contra los fosfolípidos o contra proteínas asociadas a ellos y que tienen la propiedad de alargar los tiempos de coagulación, por lo que son catalogados como anticoagulantes circulantes.

Las trombofilias incluyen mecanismos generadores de trombosis que incrementan severamente la morbilidad materna y fetal desde el primer trimestre de la gestación y pueden ser: Adquiridas, como en el caso de los anticuerpos antifosfolípidos, o Hereditarias, como la mutación del Factor V de Leiden. Los AaFL interfieren con los complejos fosfolípido-proteína que actúan como reguladores de los procesos de coagulación y activan las células endoteliales trofoblásticas, incrementando la síntesis de factores como el tromboxano A₂, lo que fomenta hipercoagulabilidad local e inhibición de la actividad de la anexina V, que es el principal factor anticoagulante de la placenta, generando como consecuencia activación del complemento, insuficiencia placentaria y muerte fetal.

En el Síndrome Antifosfolipídico (SAF) las trombosis ocurren con similar frecuencia en territorio venoso como en el arterial, lo que contrasta con la mayoría de las trombofilias, en las que la trombosis ocurre casi siempre en áreas venosas. El SAF presenta una predilección especial por la circulación cerebral, con marcada tendencia a la recurrencia de los episodios, así como al desarrollo de complicaciones materno-fetales. El SAF se ha relacionado en el 50% de los casos con hipertensión arterial y con preeclampsia severa, que se acompaña de insuficiencia renal, trombocitopenia, hemólisis y afección hepática. Los cambios histológicos que se registran en las placentas de las mujeres que tienen estas patologías son similares. (2,12)

El SAF da lugar a abortos tempranos, nacimientos prematuros, recién nacidos de bajo peso y

muerte intrauterina, desde el período de embriogénesis hasta etapas tardías de la gestación. Las pérdidas embriofetales en pacientes con anticardiolipina (aCL) se producen de promedio 4 semanas más tarde que en las que no registran aCL. El 50% de las pérdidas intrauterinas tempranas de repetición se dan en mujeres con títulos medios o altos de aCL, mientras que las muertes fetales tardías se observan en las que tienen anticoagulante lúpico (AL). En las mujeres que no tienen AaFL el porcentaje de pérdidas desciende al 10%. (3,8)

No solo las trombofilias adquiridas representan un riesgo para la mujer embarazada y el producto de la concepción. Se sabe que las trombofilias hereditarias se asocian con un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso, lo cual hace lógica su detección para prevención de morbimortalidad dependiente de tromboembolismo venoso durante el período periparto (9). Datos extraídos de estudios de cohorte retrospectivos y de estudios de casos y controles han demostrado que las trombofilias hereditarias se asocian no sólo con tromboembolismo venoso sino que también se asocian con pérdidas gestacionales recurrentes al igual que con complicaciones vasculares durante el embarazo, tales como la preeclampsia, la restricción del crecimiento intrauterino y el desprendimiento de placenta. Datos más recientes, que incluyen estudios prospectivos, han demostrado una asociación más modesta. Puesto que el efecto global de las trombofilias hereditarias y los desenlaces adversos durante el embarazo es modesto, esto sugiere que sus efectos sean contribuyentes y no la causa primaria del problema. (6)

Para que se desarrolle el embarazo de manera satisfactoria se requiere de una circulación placentaria adecuada. La perfusión placentaria inadecuada puede reflejar eventos microtrombóticos que llevan a una reducción en la invasión trofoblástica y a hipoxia crónica. (6)

Los factores durante el embarazo, que junto con las trombofilias, aumentan el riesgo para tromboembolismo venoso son: edad materna mayor a 35 años, parto por cesárea, obesidad y la historia personal o familiar de trombosis, cesárea, proceso infeccioso, inmovilización prolongada, preeclampsia, síndrome nefrótico y cirugía reciente.(5)

Trombofilias Hereditarias y Trombosis Venosa Profunda Durante el Embarazo

El riesgo de trombosis venosa es seis veces mayor en la paciente embarazada. Este riesgo aumenta de tres a cuatro veces más durante el puerperio. 80% de las trombosis venosas profundas en la pierna ocurren en el lado izquierdo durante el embarazo, lo que se puede deber a una ramificación diferente de la arteria iliaca en el lado izquierdo y a una posibilidad más elevada de compresión por el útero.(5). A continuación se exponen las trombofilias hereditarias y su relación con eventos adversos durante el embarazo:

Factor V Leiden: La trombofilia heredada más común es el FV Leiden, representa un 40-50% de las trombofilias hereditarias. Tiene una prevalencia de heterocigocidad de un 3-8% en Estados Unidos y Europa y tan alto como 8.8% en la población británica blanca. Es raro que se presente en población africana o asiática. Es una condición autosómica dominante con penetrancia incompleta.(6) En la mayor parte de los casos resulta de una mutación puntual en el gen del factor V que se localiza en el nucleótido número 1961. Esta mutación lleva a la sustitución de glu-

tamina por arginina en los aminoácidos en posición 506. Esta sustitución causa una proteólisis deficiente del factor V por la proteína C activada, produciendo así, hipercoagulabilidad. (4)

En estas pacientes el riesgo de que se presente un evento tromboembólico durante el embarazo en pacientes heterocigotas sin historia de trombosis es de 5-12 por cada 1000. Para las pacientes heterocigotas con historia de trombosis, el riesgo es de 10%. En el caso de heterocigotas con historia familiar, el evento tromboembólico se presentará en 15 por cada 1000 mujeres. En aquellas pacientes homocigotas sin historia de trombosis el riesgo es de 1-2% y en homocigotas con historia de trombosis existe un 17% riesgo.(9)

En cuanto a las pérdidas gestacionales recurrentes, hay que recordar que las pacientes con trombofilias van a presentar pérdidas después de la décima semana del embarazo. Esto se explica por el mecanismo de placentación. Antes de las 8 semanas sólo hay vascularidad hacia el saco vitelino y después de esto se establece una circulación entre el feto y la madre. Las mujeres con trombofilia presentan un riesgo incrementado de pérdida gestacional recurrente para finales del primer trimestre y durante el segundo trimestre. Las mujeres con FVL, al igual que las que tienen mutaciones de la protrombina tienen un mayor riesgo de pérdida gestacional más allá de la semana 24. A pesar de que se ha asociado el FVL con pérdidas gestacionales recurrentes, la evidencia sigue siendo limitada. (5)

Protrombina G20210A: Este polimorfismo es una variante genética prevalente en población blanca con una incidencia de 1-6%. Hay un aumento de la protrombina y por lo tanto un aumento de trombina y una reducción de la inactivación mediada por el APC del factor Va, esto se traduce en un estado protrombótico. (6). El riesgo de que se presente un evento tromboembólico durante el embarazo en pacientes heterocigota sin historia de trombosis es de menos de 1% riesgo. En las pacientes heterocigotas con historia de trombosis existe un 10% de riesgo y en pacientes homocigotas sin historia de trombosis existe un 2-3% de riesgo. (9)

Deficiencia de Proteína C : La proteína C es un anticoagulante natural dependiente de la vitamina K. Inactiva al factor Va y al VIIIa reduciendo así la generación de trombina. Su deficiencia puede ser el resultado de múltiples mutaciones genéticas distintas que pueden llevar a distintos grados de hipercoagulabilidad. (6) . En pacientes con historia familiar o personal de trombosis, portadoras de esta deficiencia, el riesgo de tromboembolismo venoso es de 2-8% y en aquellas sin historia familiar riesgo es de 0.7%. (9)

Deficiencia de Proteína S: La proteína S es dependiente de la vitamina K. Es un cofactor para la proteína C que sólo ejerce su función sobre la proteína Va y VIIIa en su forma libre. Puesto que la proteína C es dependiente de la proteína C para su adecuado funcionamiento, la deficiencia de la proteína S se asocia con hipercoagulabilidad. La proteína S también tienen roles independientes de la proteína C. Dentro de estos se puede mencionar la inhibición directa de la protrombinasa e interactúa en la vía inhibitoria del factor tisular para inhibir al factor Xa. Sus funciones independientes de proteína C se aumentan con la heparina de bajo peso molecular.(6)

Deficiencia de antitrombina: Esta deficiencia puede ser adquirida o hereditaria. La condición hereditaria tiene una prevalencia de 1 en 500-5000. La antitrombina inactiva a la trombina y al factor Xa, por lo tanto, su deficiencia va a propiciar la coagulación. La deficiencia de antitrombina tipo I resulta de una mutación puntual o de una delección génica mayor que lleva a la reducción en los niveles y la función de la antitrombina. El tipo II es más frecuente y se asocia con niveles normales de antitrombina pero con un funcionamiento deficiente de la misma. (6)

En el embarazo, la disminución de los niveles de la antitrombina sumado a una deficiencia de antitrombina puede aumentar la posibilidad de que se genere una trombosis. En mujeres con deficiencia leve de antitrombina sin historia de tromboembolismo venoso, el riesgo de un evento tromboembólico es de 0.2-0.4%. En mujeres con deficiencia y con historia familiar, historia personal de trombosis o deficiencia severa, el riesgo es de hasta 40%. (9)

Metiltetrahidrofolato reductasa: Distintos defectos enzimáticos hereditarios pueden llevar a hiperhomocisteinemia. El polimorfismo de nucleótido único más común se encuentra en el gen de la metil tetrahidrofolato reductasa, MTHFR 677T. La homocisteína al oxidarse, puede llevar a la producción de productos biológicos reactivos e incrementar la toxicidad celular. Los cuatro procesos consecuentes de la enfermedad incluyen: trombosis, estrés oxidativo, apoptosis y proliferación celular. El ácido fólico, suplementos de vitamina B12 y B6 reducen los niveles circulantes de homocisteína, sin embargo, el significado clínico de esto aún tiene que ser demostrado. (6)

Aunque previamente se decía que la hiperhomocisteinemia representaba un factor que aumentaba el riesgo de trombosis modestamente, los datos indican que los niveles aumentados de homocisteína no confieren riesgo para desarrollar VTE. (9)

Trombofilias Hereditarias y Embarazo: Los riesgos de eventos adversos durante el embarazo son más elevados en las mujeres que son portadoras de trombofilias, ya sea adquiridas o heredadas. No está indicado el tamizaje de las mujeres que tienen eventos desfavorables durante el embarazo por trombofilias, si no se ha presentado de previo un evento trombótico. No se conoce en realidad en cuanto contribuyen las trombofilias en la génesis de estos eventos y tampoco se cuenta con evidencia para realizar una intervención efectiva. (10)

La contribución de las trombofilias en eventos adversos durante el embarazo ha sido modesta y no todas las pacientes con antecedente de trombosis venosa tienen un aumento de los desenlaces desfavorables durante el embarazo. Por esta razón, las trombofilias podrían ser un contribuyente, mas no el factor principal desencadenante de estos eventos. (10)

Las mujeres con trombofilia presentan un riesgo aumentado de pérdida gestacional al final del primer trimestre y en el segundo trimestre. Aquellas mujeres portadoras del FVL o variantes del gen de protrombina tienen un riesgo elevado de pérdida gestacional después de las 24 semanas. La pérdida gestacional recurrente se ha asociado particularmente con deficiencia de proteína c y s, FVL y variantes del gen de protrombina, sin embargo la evidencia es limitada. Un aumento

del riesgo de desprendimiento sólo se observó con FVL heterocigota y con variantes del gen de protrombina. (5)

A pesar de que se ha descrito una asociación entre trombofilias hereditaria y eventos adversos durante el embarazo en varios estudios de cohorte, existe incertidumbre con respecto a la anticoagulación profiláctica de estas mujeres. Por lo tanto, en mujeres asintomáticas con una trombofilia aislada y sin factores de riesgo adicionales, no se recomienda la anticoagulación profiláctica durante el embarazo. (5)

El tamizaje para trombofilias hereditarias está indicado en pacientes que tienen historia personal de tromboembolismo venoso con o sin otro factor de riesgo recurrente y que no se hayan estudiado por trombofilias previamente. También está indicado realizar el escrutinio en aquellas pacientes con historia familiar de primer grado de trombofilia de alto grado, siempre y cuando el estudio vaya a cambiar el manejo de la paciente.(9)

No se debe de realizar estudio por trombofilia en aquellas pacientes que tengan historia de aborto, desprendimiento de placenta, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino ya que la evidencia clínica existente es insuficiente para demostrar que el uso de tromboprofilaxis disminuye la recurrencia de estos eventos.

Las pacientes que tienen historia de evento tromboembólico venoso que no han sido estudiadas por trombofilia tienen que ser estudiadas por la mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina, antitrombina, deficiencia de proteína C y deficiencia de proteína S, también se debe de incluir estudio por trombofilia adquirida. El estudio debe de ser realizado 6 semanas después del evento trombótico, cuando la paciente no esté embarazada y sin que la misma esté tomando tratamiento hormonal. (9) Debido a la falta de asociación entre el polimorfismo de metil tetrafolato reductasa C677T y eventos desfavorables durante el embarazo, no se recomienda el escrutinio de esta mutación ni de los niveles de homocisteína en ayuno. (9)

MANEJO RECOMENDADO

La heparina no fraccionada (HS) es un fármaco con actividad anticoagulante natural, cuya acción se produce de forma principal mediante la activación de la antitrombina, con un efecto inhibitorio de la trombina y el Factor X activado. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son el resultado de la despolimerización de la heparina no fraccionada y a diferencia de la HS, la HBPM no es capaz de formar un complejo con la antitrombina y la trombina, por lo que su efecto se genera básicamente por la inhibición del Factor X activado, lo cual hace que la HBPM sea más antitrombótica que anticoagulante. No obstante, si fuera preciso controlar su efecto, puede hacerse midiendo la actividad anti-factor X activado.

Las dosis específicas de las distintas heparinas debe mantenerse a dosis profilácticas hasta dosis antitrombóticas plenas. La combinación HBPM en dosis antitrombótica y dosis baja de ácido acetilsalicílico, 100 mg/día es la conducta más usual. A pesar de éste tratamiento hay pacientes que presentan trombosis de repetición y episodios isquémicos cerebrales durante el embarazo.

En estos casos, está indicada la administración de dicumarínicos en el segundo trimestre.

En mujeres con historia de muerte fetal el tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico 100 mg/día y HBPM en dosis profiláctica es recomendable. En las pacientes con antecedente de abortos de primer trimestre, el ácido acetilsalicílico es una opción.

Las mujeres con pérdidas embriofetales, pero sin trombosis previa, deben ser tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico con o sin heparina en dosis profiláctica. Estas pacientes deben recibir suplementos de calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 IU/día) para prevenir el desarrollo de osteoporosis. Las HBPM se relacionan con una menor pérdida de masa ósea. Se debe seguir profilaxis con calcio (1.000 mg/día) y vitamina D (800 IU/día) durante todo el embarazo y la lactancia en las pacientes que precisen tratamiento con heparina en cualquiera de sus formas.

Todas las pacientes que sean portadoras de trombofilias hereditarias se deben de manejar de manera individualizada. La decisión para dar tromboprofilaxis en pacientes portadoras de trombofilias va a depender de la historia personal de tromboembolismo venoso, la severidad de la trombofilia heredada, la historia familiar de tromboembolismo venoso y de algunos factores adicionales como el nacimiento por cesárea, los anticonceptivos y la inmovilidad.(9)

Pacientes portadoras de trombofilias de bajo riesgo (factor V Leiden heterocigota, protrombina G20210A heterocigota, deficiencia de proteína C y S) no requieren de tromboprofilaxis durante el embarazo. En el postparto se debe de instaurar tromboprofilaxis sólo si la paciente tiene factores de riesgo adicionales como obesidad, inmovilidad prolongada, parto por cesárea, historia familiar de primer grado de evento trombótico. (9)

En el caso de que la paciente tenga una trombofilia de bajo riesgo pero tenga historia de algún evento de tromboembolismo venoso, la paciente tendrá que recibir tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada. Las pacientes que sean portadoras de mutación factor V Leiden homocigotas y las portadoras de la mutación del gen de la protrombina tienen que recibir profilaxis durante el embarazo y el postparto dado el alto riesgo de trombosis que estas mutaciones confieren. La profilaxis antitrombótica se deberán de continuar hasta las 6 semanas postparto. (9)

Si la paciente es portadora de una trombofilia de alto riesgo y ha tenido un solo evento tromboembólico, sin tener tratamiento crónico o bien tiene historia familiar de trombosis, entonces deberá de tener al menos tromboprofilaxis y se le puede dar dosis intermedias o dosis ajustadas de heparina. (9)

Si la paciente con trombofilia de alto riesgo ha tenido dos o mas eventos trombóticos y no está recibiendo tratamiento anticoagulante, se le debe de iniciar heparina a dosis intermedias o a bajas dosis. En caso de que la paciente se encuentre anticoagulada entonces se le debe de continuar el tratamiento con dosis ajustadas de heparina. (9)

En la Tabla 1 se encuentran los diferentes esquemas de anticoagulación ya sea con heparina de bajo peso molecular o con heparina no fraccionada.

TABLA 1
Esquemas de anticoagulación.

Regimen Anticoagulación	Dosis Anticoagulante
Heparina bajo peso molecular profilaxis	Enoxaparina 40 mg SC c/d
Heparina bajo peso molecular dosis intermedia	Enoxaparina 40mg SC C/12h
Heparina bajo peso molecular dosis ajustadas	Enoxaparina 1mg/kg SC C/12h Meta es un nivel de anti Xa en rangos terapéuticos 0.6-1.0 U/ml 4 horas después de la inyección
Heparina no fraccionada profilaxis	HNF 5000-7500U SC C/12h durante 1er trim HNF 7500-10000U SC C/12h durante 2do trim HNF 10000U SC/12h durante 3er trim a no ser que el TPPa esté elevado
Heparina no fraccionada dosis ajustada	HNF 10000U o mas SC C/12h en dosis ajustadas para una meta de TPPa en rangos terapéuticos (1.5-2.5 x control) 6 horas después de la inyección

DISCUSION Y COMENTARIOS

En las mujeres en las que el SAF se manifiesta en forma de muerte embriofetales, el pronóstico de los embarazos no tratados es ciertamente sombrío, por lo que no cabe la abstención terapéutica. La combinación heparina-ácido acetilsalicílico es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo.

75% de las pacientes con historia de abortos de repetición en el primer trimestre, tienen positivo el Anticuerpo lúpico, lo cual apoya al diagnóstico de SAF en casos con aborto recurrente idiopático. La monoterapia de ácido acetilsalicílico obtiene en estas pacientes 93% de nacidos vivos. Sin embargo, la tendencia es administrar heparina y ácido acetilsalicílico a mujeres con historia de muerte fetal, dejando el ácido acetilsalicílico exclusivo en pacientes con SAF y abortos tempranos. (8,12)

No es necesario esperar a que los AaFL se negativicen para programar el embarazo. Sin embargo, si la paciente ha presentado un episodio cerebrovascular o ha tenido complicaciones del

síndrome en embarazos previos, tales como trombosis o preeclampsia grave se debe considerar para la vigilancia durante la gestación. En la primera visita de embarazo, se debe realizar un perfil completo de autoanticuerpos, con el fin de poner de manifiesto SAF secundarios que pueden generar complicaciones añadidas a las propias del síndrome.

La vigilancia del crecimiento y el bienestar fetal debe realizarse mediante ecosonografía convencional y Doppler de las arterias uterinas entre las semanas 20 a 25, teniendo en cuenta que la presencia de una escotadura o notch diastólico en la arteria uterina alerta la posibilidad de preeclampsia, mientras que el mismo signo en la arteria umbilical señala la presencia de flujo inverso, lo cual se observa en la insuficiencia placentaria. (2,3)

Las pacientes con SAF que han tenido trombosis deben mantener tratamiento anticoagulante de forma indefinida y el embarazo no es una excepción. La combinación HS o HBPM debe iniciarse al diagnosticar embarazo, mantenerla hasta 12hs antes del parto y reiniciarla 12 hs después del parto.

Las pacientes con abortos de repetición y títulos bajos de anticuerpos son motivo de consulta habitual. Las mujeres que presentan títulos persistentemente elevados de AaFL pero que no registran episodio de trombosis ni de morbilidad embriofetal deben recibir antiagregación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Siempre hay riesgo materno de hemorragia con cualquier tratamiento anticoagulante y anti-trombótico. Con la HS el riesgo de sangrado es mayor. La HBPM ofrece un perfil de seguridad mejor, con menor incidencia de trombocitopenia. No se registra incremento del riesgo de hemorragia para el feto, puesto que las heparinas no atraviesan la placenta. El principal problema del uso de heparina de manera permanente es el desarrollo de osteoporosis, tanto más que durante el embarazo se produce un leve descenso de la masa ósea, lo cual se acompaña de mayor producción de fracturas patológicas. La lactancia es el período de mayor pérdida de calcio. Si bien el riesgo de fracturas en estas pacientes es menor al 2%. (1)

La trombopprofilaxis durante todo el embarazo y el puerperio temprano es obligatoria en estas pacientes, principalmente en casos con síndrome antifosfolípídico que hubieren presentado trombosis. Se recomienda heparina+ácido acetilsalicílico durante todo el embarazo como terapia antitrombótica.

El SAF siempre se debe considerar de alto riesgo durante el embarazo. Sin embargo, un tratamiento adecuado permite llegar a un resultado final satisfactorio en la mayoría de los casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Conte A., Cadoudal N., Siguret V.: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Acta Bioquím Clín Latinoam (2008) 42: 271-8
 2. Korin J. Trombofilia y complicaciones del embarazo. Hematología (2012) 16: 86-92
 3. Latino J.O. Larrañaga G. de, Bolati H., Gerde M., Grand B., Voto L.: Trombofilia en edad
-

reproductiva. Guía Médica de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Octubre, 2015

4. Louis-Jacques AF, Maggio L, Romero ST. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):421-434. doi:10.1016/j.cll.2016.01.016
 5. Montavon C, Hoesli I, Holzgreve W, Tsakiris DA. Thrombophilia and anticoagulation in pregnancy: Indications, risks and management. *J Matern Neonatal Med.* 2008;21(10):685-696. doi:10.1080/14767050802360791
 6. Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women's Heal.* 2016;12(4):433-441. doi:10.1177/1745505716653702
 7. Reborá M., Castro J.A, Garrido M. Trombofilias en embarazo *Med Fam Andal.* (2014) 15: 60-67
 8. Restrepo O. : Trombosis-trombofilia en alto riesgo obstétrico. *Rev Colomb Obstet Ginecol* (2002) 54: 47-69
 9. Silverman NS. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Inherited Thrombophilias in Pregnancy. 2018;132(138):18-34.
 10. Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and pregnancy complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418-28428. doi:10.3390/ijms161226104
 11. Sosa L., Diaz L., Medina R., Briozzo L., Alonso J. Pedreira G. Manzano A.: Trombofilia y embarazo. *Rev Med Urug* (2011) 27: 236-264
 12. Villar I., Ruiz-Irastorza G: Tratamiento del síndrome antifosfolipídico en el embarazo, *Semin Fund Esp Reumatol.* (2006) 7:59-69
-

SÍNDROME HELLP: RESULTADO MATERNO PERINATAL

Dr. Carlos Cabrera¹

I.Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal
Director de Posgrado en Medicina Materno Fetal. Hospital de Maternidad Concepción Palacios
Universidad de Central de Venezuela. Venezuela

INTRODUCCIÓN

El síndrome HELLP (SH) se caracteriza por daño endotelial microvascular, seguido por activación, agregación y consumo de plaquetas, lo cual genera isquemia distal y necrosis hepatocelular. La formación de microtrombos genera hemólisis microangiopática. Este conjunto de alteraciones es considerada una complicación especial de la preeclampsia severa. Sin embargo, en el 15% de los casos puede ocurrir en ausencia de esta patología. El SH ocurre en cerca del 3/1000 de los embarazos y a menudo es una emergencia médica, con mortalidad materna de 1-2% y mortalidad fetal del 10-35%, lo cual depende de la edad gestacional al momento del parto.

Rivas (1) describe la observación de 29 pacientes que presentaron trombocitopenia inferior a 100 000/mm³, citólisis hepática y un frotis de sangre alterado. En Brasil en el 2008 se indica una tasa de mortalidad con SH en 3,8% y en un reporte español realizado entre pacientes internadas fue dos veces mayor. (1) En la revisión efectuada para el reporte actual se registra mortalidad materna entre 0 y 24% y la causa más frecuente es la hemorragia cerebral, que se encuentra en el 45% de las necropsias y se asocia con desprendimiento prematuro de placenta, además de Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y parto pretérmino. El riesgo de recurrencia en embarazos posteriores está entre 19 a 27% según Mihu (9) o muy raro. La tasa de recurrencia del SH es del 27% y la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo es del 30% en mujeres con historias previas de SH. Los resultados neonatales son controversiales. Los neonatos de madres que van a generar SH son más propensos a ser pequeños para la edad gestacional, con mayor riesgo de asfixia perinatal y síndrome de dificultad respiratoria, que podría ser fuertemente agravada cuando se presenta antes de las 32 semanas de gestación. La mortalidad perinatal depende de la edad del embarazo al momento de desarrollarse la entidad y se estima en 34% en neonatos de menos de 32 semanas de gestación y en 8% después de esta época. En general la mortalidad se considera entre el 30 al 40%. (2)

La placenta humana se somete a altos niveles de angiogénesis y vasculogénesis durante el desarrollo fetal. El hígado es el órgano predominantemente afectado en la zona periportal e incluye numerosos depósitos obstructivos de fibrina diseminados en los sinusoides hepáticos; necrosis focal de hepatocitos, trombosis y hemorragia intrahepática. Todas estas lesiones contribuyen a la congestión sinusoidal con hipertensión intraparenquimatosa que puede ser responsable del hematoma subcapsular del hígado y hemoperitoneo. El objetivo de este estudio es conocer el resultado materno-perinatal del SH, así como su afectación obstétrica y neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de pacientes manejadas en la Unidad de Cuidados Intermedios y Obstetricia Crítica del Servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Venezuela, a las cuales se les hizo un seguimiento clínico, tanto a la madre como al producto, desde el momento de su ingreso, evolución intrahospitalaria y egreso durante el período comprendido entre enero - noviembre 2014. La población estuvo constituida por un total de 414 pacientes con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo, de las cuales 30 fueron diagnosticadas como SH.

RESULTADOS

Los 30 casos con SH representaron 7,2 % de la totalidad de los trastornos hipertensivos del Servicio y un 0,41 % del total de nacimientos de la institución en el período de estudio, de los cuales 1 de los casos fue diagnosticado al momento de su ingreso, 16 en las evoluciones prepartos y 13 en el puerperio inmediato.

Dos casos fueron interrumpidos por vía vaginal sin complicaciones y 28 se resolvieron por operación cesárea, a 23 de las cuales se les realizó protocolo HELLP, con una edad gestacional promedio de resolución de 30 semanas, entre las cuales, 9 pacientes estaban entre las 30 y 31 semanas. 23 casos se diagnosticaron como embarazos pretérminos y 7 estaban a término. La edad materna promedio fue de 25 años, con 6 pacientes adolescentes y 2 con edades avanzadas. De los 28 casos que fueron resueltos por vía abdominal, 1 requirió reintervención por hematoma subaponeurótico. En 4 pacientes se realizó histerectomía obstétrica, 2 por atonía uterina y 2 por desprendimiento prematuro de placenta normoinserta cuyos hallazgos intraoperatorios fue útero de Couvelaire. Diez de las 30 pacientes fueron admitidas y manejadas en la Unidad de Terapia Intensiva de Adultos, las otras 20 se manejaron en la Unidad de Obstetricia Crítica del Servicio de Medicina Materno Fetal. Las 30 pacientes recibieron dexametasona para apoyar la plaquetogénesis, 18 ameritaron transfusión de hemoderivados.

En cuanto a la hospitalización el promedio fue de 10 días, con una estancia máxima de 21 en una paciente con evolución puerperal lenta y complicada con dehiscencia de sutura de piel y tejido celular subcutáneo. El internamiento mínimo fue de 4 días en una paciente con evolución puerperal satisfactoria.

Referente al estado de los neonatos al momento del nacimiento, 16 nacieron en condiciones estables, 6 en estado regular y 6 en mala estabilización; 19 recién nacidos ingresaron a la Unidad de Cuidados Neonatales, 10 de ellos por prematuridad y 8 por distrés respiratorio- Hubieron 2 óbitos fetales y 5 decesos en el período neonatal precoz. La mortalidad neonatal por SH fue de 17 %, mientras que respecto al total de nacimientos fue del 2,23 %. La tasa de mortalidad perinatal II fue de 43 por cada mil nacidos vivos

DISCUSIÓN

El SH ocurre en 0,5 a 0,9 % de todos los embarazos y en 10 a 20 % de las pacientes con pre-eclampsia – eclampsia y su relevancia reside en que está asociado con la aparición de graves

complicaciones perinatales e incremento de la mortalidad materna.(5,6)

Las complicaciones maternas se describen como intrahepáticas o multisistémicas; pueden sobrevenir durante el embarazo o el puerperio, en solitario o combinadas. Incluyen al hematoma subcapsular hepático no roto o con rotura, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia obstétrica, desprendimiento retiniano, infarto o hemorragia cerebral, hemorragia quirúrgica, hematoma o infección de la herida quirúrgica y la necesidad de transfusiones de fragmentos de sangre.

La mortalidad materna se ha reportado de 7.4 a 34 % y las principales causas descritas son: hemorragia cerebral, coagulación intravascular diseminada, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, sepsis, rotura hepática y encefalopatía anoxo-isquémica. (7,8)

La historia natural del SH ha cambiado favorablemente, al menos desde los últimos 20 años, debido a que las mujeres que lo padecen reciben tratamiento multidisciplinario más agresivo, cada vez más frecuentemente practicado en una unidad de cuidados críticos y con medidas intervencionistas que incluyen: interrupción gestacional y atención del parto de manera segura. (9,10). Las pacientes con preeclampsia-eclampsia que se complican con SH tienen mayor frecuencia de complicaciones maternas en comparación con las que no la padecen. (9,10)

En este reporte se puede observar que a diferencia de lo reportado por otros autores (1,5) la tasa en nuestra entidad fue 7,2 % de la totalidad de casos manejados como trastornos hipertensivos del embarazo y solo afectó al 0,41 % del total de pacientes embarazadas en dicho período de tiempo. No hubo ninguna muerte materna asociada a SH. Con el uso de la terapia de rescate con esteroide se logró manejar en el Servicio 66,6 % de las pacientes y sólo 33,4 % ameritó ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, con lo que se demuestra que el diagnóstico a tiempo y manejo adecuado con corticosteroides ha logrado disminuir la tasa de muertes maternas asociadas a SH.

Dentro de las complicaciones descritas anteriormente asociadas a SH, 4 de las 30 pacientes (13,3 %) requirieron histerectomía, 2 por hemorragia obstétrica y 2 por desprendimiento prematuro de placenta complicado con útero de Couvelaire, en 60 % de los casos se necesitó de transfusión de hemoderivados y solo 1 paciente (3,33 %) presentó complicación infecciosa a nivel de la herida quirúrgica.

La tasa de mortalidad perinatal reportada en la bibliografía es del 40 %, mientras que en nuestro estudio se obtuvo un 17 % del total de pacientes diagnosticadas con SH y 2,23 % del total de nacimientos registrados. No hubo muertes maternas asociadas a Síndrome de HELLP la tasa de mortalidad neonatal del total de nacimientos registrados fue de 2,23 %.

Diversos factores pudieron haber contribuido a la baja frecuencia de las complicaciones maternas, tales como la prontitud del diagnóstico de la enfermedad, la adecuada estabilización

materna, la detección temprana y el tratamiento oportuno de las complicaciones, la pronta interrupción gestacional y atención del parto, la práctica de una cuidadosa técnica quirúrgica y el estricto seguimiento médico post parto. Se concluye en que el Síndrome de HELLP es una entidad previsible y evitable, sin embargo el tratamiento inmediato y eficaz son los principales apoyos para estas pacientes con morbilidad extrema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas E, Mendivil C. Síndrome Hellp: revisión. *Salud uninorte* 2011; 27 (2): 259-274.
 2. Voto L. Hipertensión en el embarazo. Buenos Aires: Corpus; 2008.
 3. Romero J, Tena G, Jiménez G. Preeclampsia Enfermedades hipertensivas del embarazo. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2009.
 4. Guariglia D. Hipertensión en el embarazo. Caracas: Disinlimed; 2006.
 5. Vasquez J, Flores C. Complicaciones maternas en pacientes con Síndrome de Hellp. *Ginecol obstet Mex* 2011; 79(4): 183-189.
 6. Curiel E, Prieto M, Muñoz J, Ruiz M, Galeas L, Quesada G. Análisis de la morbilidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco- obstétrica. *Med Intensiva*. 2011; 35(8):478-483.
 7. Keiser S, et al. HELLP Syndrome with and without Eclampsia. *Am J Perinatol* 2011; 28:187-194.
 8. Mazzanti L, et al. Placental expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and nitric oxide levels in patients with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:236.
 9. Mihiu D, Costin N, Mihiu C, Seicean A, Ciortea R. HELLP Syndrome - a Multisystemic Disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16(4): 419-424.
 10. Malvino E, et al. Complicaciones maternas y mortalidad perinatal en el síndrome HELLP registro multicéntrico en unidades de cuidados intensivos del área buenos aires. *Medicina* 2005; 65: 17-23.
 11. Bhattacharya S, Campbell DM. The incidence of severe complications of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24:181- 90.
 12. Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R. Regional differences in the prevalence of preeclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur Heart J*. 2005; 26:44-50.
 13. Rubio Lorente AM, González López AB, González Mirasol E, González de Merlo G. Morbilidad materna y fetal en pacientes con preeclampsia grave. *Prog Obstet Ginecol*. 2011; 54:4-8.
 14. Zeeman GG. Obstetric critical care: A blueprint for improved outcomes. *Crit Care Med*. 2006; 34 suppl.:208-14.
 15. Gilbert TT, Smulian JC, Martin AA, Ananth CV, Scorza W, Scardella AT. Obstetric admissions to the intensive care unit: Outcomes and severity of illness. *Obstet Gynecol*. 2003; 102:897-903.
 16. Okafor UV, Aniebue U. Admisión pattern and outcome in critical care obstetric patients. *Int J Obstet Anesth*. 2004; 13:164-6.
 17. Karnad DR, Lapsia V, Krishnan A, Salvi VS. Prognostic factors in obstetric patients admitted
-

to an Indian intensive care unit. *Crit Care Med.* 2004; 32:1294-9.

18. Chelli D, Dimassi K, Zouaoui B, Sfar E, Chelli H, Chennoufi MB. Evolution of maternal mortality in a level 3 Tunisian maternity from 1998 to 2007. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2009; 38:655-61.

19. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338:b2255.

20. Von Dadelszen P, Menzies J, Payne B, Magee L. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009; 33:152-7.

LUPUS Y EMBARAZO

Dr. José Luis Gallo Vallejo

Médico. Especialista en Gineco Obstetricia
Jefe de Sección. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Virgen de las Nieves. Universidad de Granada
Granada. España

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica y autoinmune, que se presenta con frecuencia en mujeres jóvenes y, por tanto, en su etapa reproductiva (afecta a una de cada 1.000 mujeres en edad reproductiva), estando asociada a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Se engloba en un grupo heterogéneo de entidades que se caracterizan por un mecanismo patogénico común: una reacción inmunológica contra antígenos propios promovida por anticuerpos. Esta adecuada y/o exagerada respuesta del sistema inmune origina la formación de inmunocomplejos que se depositarán en diferentes tejidos.

En la patogenia del LES influyen también factores genéticos, ambientales (exposición a la luz solar, virus de Epstein-Barr, tóxicos...) y hormonales. Determinados fármacos pueden inducir un cuadro clínico similar al LES o incluso la producción de autoanticuerpos sin repercusión clínica. Las complicaciones más frecuentes son los abortos, la muerte fetal, la prematuridad, el crecimiento intrauterino retardado y el lupus neonatal. Los anticuerpos potencialmente perjudiciales sobre la gestación son los antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y anticardiolipinas) y anti-Ro y anti-La. Con un correcto asesoramiento preconcepcional y un adecuado seguimiento durante el embarazo y el puerperio, se puede encarar con una gran probabilidad de éxito la maternidad en estas pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad predomina en la mujer con una relación mujer/hombre de 9 a 1, principalmente entre la segunda y cuarta década de vida, siendo su prevalencia aproximada de 1:1000, con diferencias entre las razas. Es menos frecuente y menos grave en las mujeres blancas que en las de raza negra o asiática. La incidencia de LES se estima que es en España del 2,2 por cada 100.000 habitantes/año y la prevalencia es del 34,1 por 100.000 habitantes. (1,3)

El 85% de los casos se registra en mujeres en edad reproductiva, con prevalencia de 1/500 en este período de la vida. En el 20% de los casos, se presenta por primera vez durante el embarazo. La incidencia y prevalencia de la enfermedad han aumentado en las últimas décadas, siendo el mayor incremento en países como Italia, España y la población afrocaribeña británica. El síndrome antifosfolípídico se presenta en el 50 % de pacientes afectadas de LES ; sin embargo, tan sólo un porcentaje inferior al 10% de las mujeres con síndrome antifosfolípídico primario acabarán desarrollando un LES. (4,5)

La enfermedad suele presentarse siguiendo un patrón multisistémico, que será el que se mantendrá sucesivamente en los siguientes brotes. El diagnóstico se establece tanto por la clínica como por las pruebas de laboratorio: Las manifestaciones clínicas son muy variables en el lupus, pudiendo presentarse con uno o varios síntomas: fatiga, fiebre, pérdida de peso, alopecia, artralgias, exantema malar, síntomas neurológicos, inflamación articular, serositis, etc. También debe sospecharse en pacientes que presentan púrpura, adenopatías difusas, hepatoesplenomegalia, neuropatías, test de Coombs positivo o abortos de repetición. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son: manifestaciones cutáneas (73%), artritis o artralgias (67%), fatiga (50%) y fiebre (36%). (6, 7)

El diagnóstico se establece cuando se cumplen 4 o más de los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología que se muestran en la tabla 1. La sensibilidad y especificidad de estos criterios alcanza el 96%. Es importante tener en cuenta que las pacientes que no presentan un mínimo de 4 criterios para poder ser diagnosticadas de LES deben ser controladas, ya que un porcentaje importante acabará cumpliéndolos en el futuro.

TABLA 1
Criterios diagnósticos de LES

Eritema malar
Eritema discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis que afecte a 2 o más articulaciones periféricas
Pleuropericarditis
Alteraciones renales: proteinuria > 0.5g/24h, cilindros celulares en sedimento
Convulsiones y/o psicosis
Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia
Alteraciones inmunológicas: Ac. antifosfolípido, Ac anti- DNA, Ac. Anti- Sm o serología sífilítica falsamente positiva
Presencia de Anticuerpos antinucleares

Anti-ADN: deoxyribonucleic acid antibody ‘anticuerpos contra el ácidodesoxirribonucleico’; anti-Sm: anticuerpo anti- Smith. Adaptado de Serra Zantop y cols10 (2010)

Una vez establecido la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico, aunque, en ocasiones, son los hallazgos casuales en la analítica los que llevan a la sospecha del lupus. El laboratorio puede revelar alteraciones hematológicas como leucopenia, trombopenia o anemia; alteraciones analíticas bioquímicas, como elevación de la creatinina sérica, hipoalbuminemia, elevación de la VSG y PCR; o alteraciones en la orina, como proteinuria o un sedimento patológico.

Otros parámetros son más específicos, como la hipocompletemia (CH 50, C3 y C4) o la pre-

sencia de autoanticuerpos. Entre los autoanticuerpos, los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran elevados (títulos superiores a 1/160) en prácticamente todas las enfermas de LES, existiendo una relación directa entre el título y el valor predictivo positivo de la prueba. La posibilidad de presentar LES en ausencia de ANA se reduce al 0.14%. (8,9)

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina y anticoagulante lúpico) se encuentran con frecuencia elevados y su presencia se asocia con abortos de repetición y fenómenos trombóticos. Otros autoanticuerpos como los anti-DNA bicatenario (ds-DNA) y los anti-Sm son altamente específicos para el lupus, aunque no son muy sensibles. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se asocian con lupus neonatal. Otros autoanticuerpos que pueden estar elevados son los anti-RPN y anti- proteína P Ribosomal. (10)

EFECTO DEL LES SOBRE EL EMBARAZO

Las mujeres con LES presentan, por regla general, embarazos con complicaciones: un tercio finalizarán mediante cesárea, el 33% tendrá un parto prematuro y más del 20% se complicará con preeclampsia. (4) El aumento de actividad lúpica, particularmente antes de la concepción y tempranamente en el curso del embarazo, incrementa de manera significativa los riesgos de estas complicaciones. En la revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Un Smyth y cols (11) en 2010, sobre los resultados del embarazo en pacientes con LES y nefritis lúpica, hallan que las complicaciones maternas incluyen: brote de lupus (25,6%), hipertensión (16,3%), nefritis (16,1%), preeclampsia (7,6%) y eclampsia (0,8%). Aborto espontáneo (16,0%), muerte fetal (3,6%), muerte neonatal (2,5%) y retraso del crecimiento intrauterino (12,7%), con una tasa de nacimientos prematuros del 39,4%. Estas y otras posibles complicaciones pueden desglosarse de la siguiente manera:

1. En las mujeres con LES la incidencia de abortos y pérdidas fetales oscila entre el 5 y el 20%, similar al de la población general, llegando a ser sin embargo superior al 50% en gestantes con nefritis lúpica a expensas de muertes fetales durante la segunda mitad de la gestación. La incidencia de pérdidas fetales depende del grado de actividad del LES, de la existencia de afectación renal o neurológica y de la existencia de determinados anticuerpos, especialmente los anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, y sobre todo de anticuerpos antifosfolípidos. La presencia de proteinuria, trombocitopenia e hipertensión durante el primer trimestre del embarazo, pero sobre todo el antecedente de pérdidas gestacionales previas, son factores de riesgo independientes de pérdida gestacional. Las pacientes que presenta cualquiera de estos signos tienen un riesgo de pérdida de embarazo de un 30-40%. En pacientes con lupus, la incidencia de abortos, si se compara con su historia reproductiva previa al diagnóstico de LES, aumenta 4.7 veces. Incluso se ha observado una mayor incidencia de resultados perinatales adversos en pacientes que todavía no han desarrollado la enfermedad, pero que terminarán presentándola. (12)

2. Además de aborto y muerte fetal, estas pacientes tienen riesgo de manifestaciones trombóticas venosas y arteriales. La etiología de una oclusión vascular puede ser difícil de distinguir en una paciente con LES. Las causas de estos fenómenos trombóticos son la vasculitis lúpica o la presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF). Es importante distinguir la

causa, ya que el SAAF es tratado con drogas anticoagulantes o antiplaquetarias, mientras que una vasculitis por LES es tratada con inmunosupresores. (13)

3. Mayor riesgo de muerte fetal tardía y parto prematuro: La incidencia de prematuridad en las pacientes con LES se estima en un 33%, casi siempre espontánea y, en muchas ocasiones, relacionada con una rotura prematura de membranas. Una parte de los partos prematuros son yatrógenos, por el deterioro de la condición materna (agravamiento de la enfermedad, nefritis lúpica...) o por afectación fetal. Al respecto, se sabe que solo una de cada dos pacientes con LES tiene un recién nacido a término y con peso adecuado para la edad gestacional. No existe consenso sobre la incidencia de la enfermedad sobre el Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR). En una paciente con nefritis lúpica preexistente, la aparición de hipertensión (o agravamiento de ella), proteinuria y deterioro de la función renal puede deberse a una activación del LES o a una preeclampsia sobreañadida. Este estado hipertensivo puede ser una causa importante de muerte fetal tardía y/o parto prematuro.

Un gran número de metaanálisis en pacientes con LES que mostraron nefritis lúpica (11) asocian la prematuridad y la hipertensión durante el embarazo. Además, anticuerpos antifosfolípidos positivos se asociaron con un mayor riesgo de hipertensión en estas pacientes. Es de destacar que los trastornos hipertensivos del embarazo son cada vez más factores de riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares, que es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES. Por lo tanto, el momento óptimo del embarazo en pacientes con LES con nefritis lúpica puede tanto disminuir los eventos hipertensivos del embarazo y tener un impacto a largo plazo sobre los eventos cardiovasculares en el futuro.

4. Riesgo de preeclampsia: es más frecuente en la población americana, con una proporción importante de mujeres afroamericanas y una tasa de preeclampsia en la población general del 5 al 8%. Las pacientes con LES presentan incidencias de esta patología del 13 al 31%, según las series. La preeclampsia es más común en mujeres con nefritis lúpica e insuficiencia renal en el momento de la concepción. Otros factores de riesgo que se asocian a la preeclampsia en estas pacientes son: edad materna ≥ 40 años, primera gestación, historia personal previa de preeclampsia, lupus activo en el momento de la concepción, anticuerpos anti ds-DNA, anticuerpos antirribonucleoproteína, complemento bajo, obesidad ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), preexistencia de hipertensión y diabetes. (14)

No es fácil de diferenciar la preeclampsia de un brote de nefritis lúpica, ya que la proteinuria, HTA y deterioro de la función renal son comunes en las dos entidades (Tabla 2). Los datos que ayudan a diferenciarlas son el aumento del ácido úrico sérico que sugiere preeclampsia y, por otro lado, la actividad de lupus, la presencia de hematuria y cilindros, la actividad serológica y la disminución del complemento en casos de nefritis lúpica. Ambos procesos pueden coexistir, pues se debe tener en cuenta que la enfermedad renal supone un alto riesgo de complicaciones hipertensivas del embarazo.

TABLA 2
Diferenciación entre la nefritis lúpica activa y la preeclampsia

Hallazgos clínicos y de laboratorio	Nefritis lúpica activa	Preeclampsia
Hipertensión	Antes de la 20ª semana	Después de la 20ª semana
Proteinuria	≥ 300 mg/día	≥ 300 mg/dl
Sedimento urinario	Hematuria, cilindros	Normal
Ácido úrico	≤ 5.5 mg/dl	> 5.5 mg/dl
Niveles de anticuerpos DNA	Crecientes	Estables o negativos
Calcio en orina/24 horas	≥ 195 mg/día	< 195 mg/día
Niveles complemento	Descenso ≥ 25%	Normales

Baer y cols13 2011(modificado)

5. Las complicaciones maternas durante el embarazo, como el ictus, la enfermedad trombótica (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar), infecciones, sangrado, trombocitopenia, necesidad de transfusión e, incluso muerte materna, se encuentran elevadas en las pacientes gestantes con lupus.

EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE EL LES

Los efectos del embarazo sobre la actividad del LES son difíciles de evaluar, ya que es una enfermedad caracterizada por exacerbaciones y remisiones. Si bien numerosos estudios retrospectivos han puesto de manifiesto un empeoramiento del LES con el embarazo, estudios prospectivos recientes con grupos control han aportado datos discordantes. Atendiendo al hecho que alrededor del 50% de mujeres presentan actividad lúpica medible durante el embarazo y que entre el 15 y el 30 % presentan una actividad elevada, cabe considerar que el embarazo probablemente aumente la actividad de la enfermedad.

Pese a que los brotes durante el embarazo y el postparto en pacientes con LES son frecuentes en cualquier trimestre de gestación y puerperio, éstos suelen ser cutáneos, articulares y hematológicos leves. La incidencia de brotes cutáneos varía del 25 al 90% según diferentes series con criterios diagnósticos discordantes, la de trombocitopenia varía del 10 al 40% y la de artritis se cifra en el 20%, si bien la incidencia de dolores articulares es sensiblemente mayor. (15)

Es muy importante reconocer un brote lúpico, ya que puede significar un problema grave, tanto para la gestante como para el feto. El riesgo de nefritis lúpica oscila entre el 4 y el 30 %, según las series. El 20-30% de las mujeres que han tenido nefritis lúpica previa al embarazo padecerían un nuevo brote durante la gestación. Una cuarta parte de las pacientes que presentan un empeoramiento de la función renal por nefritis lúpica durante el embarazo presentarán a su vez una persistencia del deterioro después del embarazo, pese al empleo de tratamientos agresivos. Son, por tanto, pacientes con una tasa más elevada de complicaciones maternas.

SÍNDROME DE LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL

Este síndrome puede ser considerado un modelo de enfermedad autoinmune adquirida de forma pasiva que afecta al feto/ neonato y se caracteriza por la presencia de alguna/s de las siguientes manifestaciones: bloqueo cardíaco congénito (BCC), lesiones cutáneas transitorias (eritema cutáneo, que afecta preferentemente a la cara y el cuero cabelludo, y que puede llegar a extenderse por todo el cuerpo), citopenia y/o manifestaciones hepáticas y sistémicas en recién nacidos de madres afectas de lupus u otras enfermedades reumáticas con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.

Las manifestaciones fetales/neonatales se deben al paso transplacentario de autoanticuerpos. Su incidencia oscila entre el 2 y el 7% de las pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA y el riesgo de tener otro hijo afecto tras un primero con el síndrome se cifra entre el 10 y 19%, y aumenta al 50% con dos hijos enfermos.

Cabe señalar que las manifestaciones suelen ser leves y transitorias. Las lesiones generalmente aparecen después de las primeras semanas de vida y desaparecen durante los primeros seis meses de edad, coincidiendo con el aclaramiento de autoanticuerpos maternos de la circulación del niño. Sin embargo, el BCC, una vez establecido, es irreversible y se asocia a una elevada morbimortalidad. Éste puede aparecer intraútero a partir de la 16ª semana de gestación. Más del 50% de los casos se producen entre la 16ª y las 24ª semanas, aunque puede aparecer incluso a término.

Las mujeres que presenta hipotiroidismo constituyen un subgrupo de pacientes con especial riesgo de BCC. No hay evidencia de que la terapia fetal (corticoides, plasmaféresis o inmunoglobulinas vía materna) revierta el BCC completo (grado 2), aunque, si es incompleto (grado 1), cabe la posibilidad de reversión total o parcial

Dada la baja incidencia de mujeres con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, es muy poco probable que puedan realizarse estudios prospectivos con corticosteroides fluorados en estas pacientes. Hasta que no se disponga de la evidencia científica de este tipo de estudios, la publicación de numerosos casos de empleo de dexametasona para bloqueos cardíacos incompletos abre la puerta al empleo de esta alternativa terapéutica en estos casos.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO (SAAF)

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a los fosfolípidos aniónicos de las membranas de las células endoteliales e inducen así un fenotipo procoagulante. Sólo dos tipos tienen relevancia clínica: el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipina (aCL).

Su presencia se asocia con episodios de trombosis arterial o venosa y a una importante morbilidad gestacional, que culmina en la muerte inexplicable del feto a partir de la 10ª semana de gestación, nacimientos prematuros desde la 34ª semana relacionados con preeclampsia o insuficiencia placentaria graves, y abortos de repetición espontáneos sin que se pueda demostrar la

presencia de alteraciones maternas morfológicas, hormonales o cromosómicas. Los criterios que hacen recomendable la investigación del SAAF son: 1. Tres o más abortos de primer trimestre consecutivos. 2. Pérdidas fetales inexplicadas del 2º o 3º trimestre. 3. Preeclampsia grave de inicio precoz. 4. Síndrome HELLP. 5. Prematuridad por preeclampsia grave y/o insuficiencia placentaria. 6. Desprendimiento precoz de placenta de etiología desconocida. 7. CIR de etiología desconocida. 8. Serología luética falsamente positiva. 9. TTPA alargado más de 5 segundos con respecto al plasma control. 10. Trombosis arterial o venosa en <50 años, con o sin factores de riesgo, o trombosis a-v recurrente a cualquier edad.

En el último consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) sobre abortos de repetición, se considera que si hay dos o más abortos se solicite dentro del estudio de estas parejas los aCL y AL. Se llega al diagnóstico cuando, a la existencia de algunos de estos cuadros clínicos, se asocia la presencia en sangre de aCL a título medio o alto, y de AL en dos o más de terminaciones realizadas con ocho semanas de intervalo.

En el tratamiento (Tabla 3) se recomienda, como terapia primaria, la heparina a dosis profilácticas (5000-10000 U/día) asociada a bajas dosis de ácido acetilsalicílico (AAS) (80-100 mg/día). Igual de eficaz es la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Para evitar la osteoporosis como efecto secundario derivado de la heparina, se recomienda asociar suplementos de calcio (1000mg/día) y vitamina D (450-800mg/día). La prednisona (40 mg/día), asociada a AAS, es igualmente eficaz, pero presenta más efectos secundarios. Nunca debe usarse simultáneamente con heparina.

El tratamiento debe iniciarse una vez confirmado el embarazo y debe continuarse durante el puerperio hasta 6 semanas posparto en pacientes sin antecedentes o en caso de mujeres con patología trombotica, se sustituirán en el posparto por anticoagulantes orales tan pronto como sea posible.

ASESORAMIENTO PREGESTACIONAL DE LA PACIENTE CON LES

Dado que el LES afecta fundamentalmente a mujeres en edad reproductiva y que la fertilidad es normal en fases de remisión de la enfermedad, no resulta infrecuente la consulta pregestacional de mujeres afectas que se plantean quedarse embarazadas. En este asesoramiento preconcepcional, cuyo objetivo es estimar el riesgo de complicaciones maternas y fetales y dar información sobre el plan terapéutico, se deberá evaluar: La historia obstétrica; La presencia de daño irreversible; La presencia de actividad lúpica; Los medicamentos que recibe la mujer en ese momento; La existencia de otras condiciones médicas crónicas, como hipertensión arterial o diabetes mellitus

Si bien la fertilidad de las pacientes con LES no suele encontrarse disminuida, en algunos casos pueden producirse ciclos anovulatorios durante los episodios de actividad de la enfermedad, sobre todo en relación al tratamiento con altas dosis de corticoides o en caso de insuficiencia renal. En pacientes tratadas con ciclofosfamida puede aparecer un fallo ovárico posterior de hasta el 59% de las mujeres, sobre todo si han sido tratadas por vía oral. Este aspecto debe te-

nerse en cuenta en las pacientes que no hayan cumplido su deseo genésico y a las que se plantee el tratamiento con éste fármaco.

TABLA 3
Esquema de tratamiento de SAAF + gestación

CONDICIONES	TRATAMIENTO
Mujeres sin antecedentes obstétricos ni médicos desfavorables. Niveles de aCL IgG o IgM inferiores a 20 U GPL o MPL. AL negativo.	No realizar tratamiento.
Mujeres sin los criterios diagnósticos de SAAF. Niveles de aCL < 20 U GPL y/o AL positivo.	No debe hacerse tratamiento en principio, aunque puede aceptarse, en determinados casos, la administración de AAS a bajas dosis, iniciándola en la 6ª semana.
Mujeres con antecedentes de más de dos abortos y/o muertes fetales, y/o CIR y/o preeclampsia de inicio precoz o severo y/o trombosis placentaria. Niveles de aCL > 35 U GPL y/o AL positivo.	Heparina a dosis profilácticas + AAS.
Mujeres con antecedentes de trombosis placentaria y/o trombosis arterial o venosa. Niveles de aCL > 35 U GPL y/o AL positivo. Pacientes con fracasos en los dos grupos anteriores	Heparina dosis plenas + AAS. Warfarina en el postparto
Pacientes con fracasos en los dos grupos anteriores	Heparina dosis plenas + AAS asociado a plasmaféresis o inmunoglobulina (aún experimental).

La gestación no debe aconsejarse hasta pasados de 6 a 12 meses de remisión clínica y ante la evidencia de que no hay repercusión orgánica importante, especialmente renal. Pueden considerarse en remisión renal aquellas pacientes que presentan durante 6 meses una estabilización de su función renal (creatinina <1.5 g/dl, aclaramiento de creatinina > 65ml/min y normalización de la tensión arterial), un sedimento urinario negativo, una proteinuria inferior a 1g/día y una normalización del nivel de C3.

Aunque la determinación de los anticuerpos anti-Ro y anti-La no es esencial en el manejo de las pacientes con LES, debido a la relación entre los anticuerpos y su capacidad de provocar un bloqueo cardíaco fetal, se recomienda su evaluación en pacientes que expresen el deseo de quedar gestantes para establecer un protocolo de control prenatal que incluya una ecocardiografía fetal alrededor de las 16 semanas y posteriores controles seriados.

En pacientes sin enfermedad activa, pero con una insuficiencia renal moderada secundaria a brotes lúpicos previos, suele producirse un empeoramiento de la función renal a mayor velocidad de la que se produce en mujeres no gestantes. En más de la mitad de estas pacientes puede aparecer o empeorar una hipertensión arterial durante la gestación. El embarazo estará contraindicado en las siguientes situaciones (Tabla 4):

TABLA 4
Contraindicaciones de embarazo en mujeres con LES

- Hipertensión pulmonar grave
- Enfermedad pulmonar restrictiva grave (CVF < 1 litro)
- Insuficiencia cardíaca
- Fracaso renal crónico (Cr > 2,8 mg/dl)
- Preeclampsia grave previa o HELLP a pesar de tratamiento con aspirina o heparina
- Ictus en los 6 meses previos
- Brote grave de lupus en los 6 meses previos
Cr: creatinina; CVF:capacidad vital forzada

Ugarte y cols¹⁸ (2012)

SEGUIMIENTO DE LA GESTANTE CON LES

A.- CONTROL MATERNO

El control del LES debe establecerse antes de que la gestación se produzca, ya que está demostrado que el pronóstico, tanto materno como fetal, es mejor cuando la enfermedad está inactiva al menos 6 meses. Se desconoce si el embarazo produce un aumento de brotes, pero sí se sabe que estos pueden ocurrir por igual durante los tres trimestres de gestación y el puerperio.

Durante la gestación, los brotes se presentan como enfermedad renal o síntomas constitucionales, dermatológicos o articulares. La identificación y el seguimiento de estos brotes resulta difícil durante el embarazo debido a las modificaciones fisiológicas que se producen, aunque en la actualidad se dispone de índices de actividad del lupus adaptado a la mujer embarazada.

El seguimiento y tratamiento de la paciente debe ser coordinado entre el reumatólogo y el obstetra especializado en gestaciones de alto riesgo. Se debe valorar la actividad de la enfermedad, al menos una vez por trimestre o, con mayor frecuencia, si la paciente presenta un lupus activo. Un esquema de control podría ser el resumido en la Tabla 5.

Cabe tener en cuenta que el tratamiento con corticoides puede facilitar una reinfección materna por toxoplasmosis. En estas pacientes habrá que monitorizar los títulos de inmunoglobulinas anti-toxoplasma, incluso en mujeres previamente inmunizadas.

B.-CONTROL FETAL

Dado el riesgo de aborto espontáneo (20-30%), pérdida fetal (6-10%), CIR (20-25%) y prema-

turidad (25%), se recomiendan controles ecográficos fetales mensuales. Las principales complicaciones asociadas al LES con repercusión fetal son los estados hipertensivos del embarazo y la preeclampsia, la pérdida gestacional (aborto y muerte fetal), el parto pretérmino, CIR y el LES neonatal congénito con el bloqueo cardíaco en su mayor grado de expresión. El control fetal va encaminado a anticipar y, si es posible, diagnosticar precozmente estas situaciones para adaptar el seguimiento, tratamiento y finalización del embarazo para obtener los mejores resultados materno-fetales.

TABLA 5
Protocolo de seguimiento de la gestante con LES

Primera visita	*Examen físico *Tensión arterial *Estudio de la función renal *Hemograma *Determinación de LAC, aCL, Anti Ro/SSA, Anti La/SSB, Ac anti-dsDNA *Estudio de complemento (CH50 , C3 y C4)
Al final de cada trimestre	*Estudio de la función renal *Determinación de aCL y anti-dsDNA *Estudio de complemento (CH50 , C3 y C4)
Semanalmente a partir de la semana 32	*Perfil biofísico *Registro cardiotocográfico
Durante el puerperio	*Sedimento de orina *Estudio de la función renal *Hemograma *Determinación de Ac anti-dsDNA *Estudio de complemento (CH50 , C3 y C4)
LAC: anticoagulante lúpico; aCL: anticuerpos anticardioplipina; Ac anti-ds DNA: anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico bicatenario.	

Adaptado de Serra Zantob B y cols10 (2010)

El riesgo fetal, en la mayoría de estas afecciones, está directamente relacionado con la insuficiencia placentaria. Se calcula que el CIR puede estar presente en hasta el 40% de las gestaciones. Esta insuficiencia, a menudo, se asocia con alteraciones hipertensivas y es más frecuente en aquellas pacientes que ya presentan hipertensión crónica e insuficiencia renal antes del embarazo.

Aunque en la práctica no existen alternativas de tratamiento fetal antes de la 23-24 semanas, se aconsejan controles ecográficos cada 4 semanas a partir de la 18-20 semanas para detectar los casos con anomalías de crecimiento y oligoamnios. El control mediante registro cardiotocográfico y perfil biofísico modificado se aconseja cada semana a partir de las 32 semanas, dado el riesgo de pérdida fetal (nivel de evidencia III).

Estas pruebas deben ser interpretadas con cautela en edades gestacionales tempranas, ya que tanto el test no estresante como el perfil biofísico fueron diseñados para ser aplicados en fetos a término o cerca del término. En las pacientes con brote lúpico, hipertensión arterial (HTA), proteinuria, CIR o anticuerpos antifosfolípidos, los controles ecográficos se realizarán con mayor frecuencia. No obstante, intervalos entre las ecografías inferiores a dos semanas no se recomiendan, debido a que pueden causar errores en la estimación del peso fetal.

En caso de aparecer un CIR, los controles se realizarán mediante ecografía y Doppler, planificando la extracción fetal en función de la aparición y progresión de una centralización del flujo fetal y de la edad gestacional. La evaluación del Doppler en arteria umbilical combinada con otras pruebas de bienestar fetal reduce el riesgo de muerte fetal en un 38%.

No existe consenso respecto a la utilidad de la valoración mediante Doppler del flujo uterino o umbilical como herramienta de cribado de complicaciones obstétricas en las pacientes con lupus. Parece razonable su utilización en casos de alto riesgo, como pacientes con LES y aPL, enfermedad renal, HTA o antecedente de preeclampsia o muerte fetal. La azatioprina, único agente citotóxico permitido en el tratamiento de la gestante con LES, se asocia a CIR y alteración de la inmunidad del neonato. No obstante, las mujeres que precisan de este fármaco para controlar la enfermedad se pueden quedar embarazadas con un control estricto del crecimiento fetal.

En pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, los controles ecográficos cardíacos están encaminados a detectar anomalías precoces o bloqueo de primer o segundo grado.

Aunque el cribado del BCC se puede realizar mediante ecografía, para la detección de bloqueos de primer grado resulta de gran utilidad el empleo del equivalente al intervalo PR del electrocardiograma obtenido mediante ecocardiografía con Doppler pulsado. Frente a contracciones atriales prematuras, derrame pericárdico moderado, disminución de la función ventricular izquierda u ondas bifásicas en la vena cava a edades gestacionales muy precoces, cabe considerar el tratamiento intraútero para evitar la aparición de bloqueo completo o su progresión a grados mayores.

Los controles ecográficos deberían iniciarse a partir de la 16ª semana para detectar los casos de inicio más precoz, y dado que la progresión de un intervalo PR normal a un bloqueo cardíaco completo puede ocurrir en una semana, el control antenatal de las gestaciones de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB debería incluir ecocardiografías semanales o, como mínimo, cada 2 semanas.

TRATAMIENTO

El embarazo en la mujer con LES requiere un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar que incluya un obstetra especializado en alto riesgo y un facultativo experto en el manejo de esta patología (internista, reumatólogo...), debiendo ser el tratamiento individualizado.

Durante la gestación, como consecuencia a la exposición a niveles elevados de estrógenos, y tras el parto, existe un mayor riesgo de que se produzcan exacerbaciones agudas de la enfermedad. Asimismo, el riesgo fetal es también superior en estas mujeres. Por ello, es importante que el LES permanezca durante este período lo más inactivo posible, para mejorar los resultados fetales y disminuir la morbilidad materna. Los 5 puntos fundamentales en el tratamiento del LES durante el embarazo son: - Mantener la enfermedad inactiva durante la gestación; Monitorizar el crecimiento y desarrollo fetal; Intensa monitorización en el momento de detectar distres fetal; Interrupción de la gestación cuando el distres fetal sea muy manifiesto; Tener disponible una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Cabe diferenciar cuatro situaciones:

- 1.) La paciente con LES activo que desea quedarse embarazada: en este caso, debería desaconsejarse la gestación hasta que hayan transcurrido 6-12 meses con la enfermedad inactiva. Aún así, existe el riesgo de presentar brotes durante el embarazo.
- 2.) La paciente con LES inactivo pero que precisa de tratamiento para evitar recaídas y desea quedarse embarazada: en este caso, debería adaptarse el tratamiento y emplear fármacos compatibles con la gestación antes de que la paciente se quede embarazada.
- 3.) La paciente con LES activo en tratamiento con fármacos no contraindicados durante la gestación que se queda embarazada: en este caso, no deberían realizarse cambios en el tratamiento.
- 4.) La paciente en tratamiento con fármacos teratógenos que se queda embarazada: en este caso, cabe valorar la posibilidad de cambiar el tratamiento y facilitar un adecuado asesoramiento sobre los riesgos de malformación fetal y las posibilidades de diagnóstico prenatal de las malformaciones relacionadas con el fármaco.

El tratamiento farmacológico des LES durante el embarazo se basa en 4 pilares fundamentales: AINEs, para manifestaciones menores; Antipalúdicos, principalmente hidroxiclороquina. Se recomienda mantenerlo durante la gestación, ya que previene recaídas. Sobre todo, para síntomas articulares y en la piel; Corticoides, en dosis bajas para manifestaciones menores y en altas dosis para manifestaciones graves (vasculitis, nefritis y afección neuropsiquiátrica); Inmunosupresores, para manifestaciones graves, añadidos a los corticoides. Los fármacos comúnmente empleados en el tratamiento del LES son los siguientes:

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: Los inhibidores de la COX-1 y la COX-2 son considerados seguros en cuanto al riesgo de teratogenicidad. Los datos sobre los inhibidores de la COX-2, meloxicam y celecoxib, son limitados, por lo que parece prudente evitar su empleo durante el embarazo. Todos (excepto el AAS a dosis menores de 100mg/día) se deben suspender a partir de la 32ª semana, debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso fetal y de

hipertensión pulmonar del recién nacido.

CORTICOSTEROIDES: El fármaco recomendado para el control de la actividad lúpica es la prednisona: 1mg/kg/día (2-3 semanas) hasta controlar el brote, volviendo después a la dosis mínima efectiva (15mg/día). Por sus potenciales efectos secundarios con dosis mayores de 20 mg/día (riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional), es por lo que se aconseja mantener la dosis de prednisona siempre por debajo de los 20 mg/día. En efecto, aunque el potencial teratógeno de la prednisona y de la prednisolona es bajo, su empleo durante el primer trimestre se asocia a un incremento del riesgo del labio leporino, paladar hendido y retraso del crecimiento intrauterino. A su vez, el tratamiento materno crónico con altas dosis se socia a un riesgo incrementado de HTA, preeclampsia, insomnio, depresión, osteopenia, supresión adrenal, insuficiencia útero-placentaria, intolerancia a la glucosa y rotura prematura de membranas. En caso de tratamientos prolongados con corticosteroides, se recomienda administrar suplementación con calcio para prevenir osteopenia. El empleo de dexametasona o betametasona deberá considerarse en casos en los que se pretenda tratar al feto por un bloqueo cardíaco incompleto, o para la maduración pulmonar fetal previa a la extracción fetal a edades gestacionales \leq a 34 semanas.

El empleo de deflazacort, a la dosis habitual (6mg/día) no tiene evidencia suficiente acerca de la seguridad en mujeres gestantes. Si la paciente ha sido tratada con glucocorticoides durante más de un mes en el último año, debe recibir hidrocortisona 100mg cada 6h en el parto para evitar una crisis addisoniana. Se hará una disminución progresiva de la dosis después del parto en 100mg/24h hasta la dosis previa o hasta suspenderlos (si no recibía tratamiento), en los 3-5 días siguientes. (15,16)

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

1.- **ANTIMALÁRICOS:** Si bien la cloroquina atraviesa la placenta y se acumula en determinados tejidos fetales, especialmente en el oído interno, su empleo a dosis terapéuticas durante el embarazo no se ha asociado con un incremento de la incidencia de defectos congénitos. La hidroxiclороquina (Dolquine®: 200mg/día) tiene menor tendencia que la cloroquina a acumularse en los tejidos fetales, y dado que la toxicidad de este fármaco se correlaciona con la acumulación tisular, se aconseja el empleo de hidroxiclороquina frente a cloroquina. No se asocia con un mayor riesgo de defectos congénitos, abortos espontáneos, partos prematuros, muerte fetal o disminución en el número de nacidos vivos. Su uso durante el embarazo se ha asociado a una menor frecuencia de problemas maternofetales con el consecuente incremento de neonatos vivos. Ha demostrado que evita las exacerbaciones de la enfermedad. Por todo ello, se considera un fármaco seguro en embarazo y lactancia.

El tratamiento con antimaláricos no se debe suspender durante el embarazo. Es fundamental mantener la hidroxiclороquina durante todo el embarazo, pues se ha visto que, si se suspendiera su administración, dicho hecho conllevaría a una exacerbación de la enfermedad, a la aparición de brotes lúpicos y a una mayor incidencia de partos prematuros., Si la mujer expresa su deseo de iniciar una gestación, es preferible la hidroxiclороquina que la cloroquina.

2.- AZATIOPRINA (50mg/día): La experiencia sobre el tratamiento con azatioprina durante el embarazo proviene fundamentalmente de pacientes trasplantadas, sin que se haya observado un incremento de malformaciones fetales. Es el fármaco inmunosupresor de elección en el embarazo. A dosis altas, puede resultar teratogénico, pero, a dosis habituales, es un fármaco seguro. La FDA lo sigue considerando categoría D (potencialmente teratogénico), estableciendo este riesgo en base a estudios con población muy limitada en modelos animales. Sin embargo, en estudios recientes, se demuestra que el riesgo de malformaciones congénitas es similar al de la población no expuesta. El fármaco debe ser metabolizado en el hígado a su forma activa, la 6-mercaptopurina. El hecho de que el hígado fetal inmaduro carezca de la enzima inosinato-pirifosforilasa, hace que sea incapaz de transformar la azatioprina en su forma activa y algunos autores consideran que este hecho confiere cierta protección al feto.

3.- CICLOSPORINA: Aunque su uso ha sido asociado a CIR, se han descrito más de 600 embarazos expuestos a tratamientos con ciclosporina sin observarse un incremento de la incidencia de malformaciones ni alteraciones en el desarrollo posterior de los hijos de las madres tratadas. Generalmente se suele usar , en combinación con azatioprina, para la nefritis lúpica activa en el embarazo.

4.- MICOFENOLATO MOFETIL: Es un fármaco que ha demostrado ser teratogénico (fundamentalmente, malformaciones del cuerpo calloso), por lo que debe ser evitado en pacientes que buscan una gestación. Debido a su larga vida media, debe evitarse en el embarazo, por lo menos durante 6 semanas tras suspender el tratamiento.

FÁRMACOS CITOTÓXICOS

1.- METOTREXATE: Está contraindicado durante el embarazo y éste debe posponerse, al menos durante tres meses tras cesar el tratamiento.

2.- CICLOFOSFAMIDA : Es un teratogénico probado para la especie humana y debe evitarse la gestación hasta transcurridos tres meses desde la finalización del tratamiento. A veces ha sido necesario su uso en el tercer trimestre en varias pacientes con nefritis lúpica grave que no han respondido a altas dosis de corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores, con muy malos resultados perinatales (muerte fetal intraútero).

NUEVOS FÁRMACOS

La experiencia con los Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), el anticuerpo monoclonal Adalimumab y el receptor soluble p75 TNF Etanercept, es todavía demasiado limitada para aportar datos sobre su seguridad durante el embarazo. Algunos autores abogan por detener su administración al quedar la mujer embarazada, mientras que otros no interrumpen el uso del fármaco durante toda la gestación. Los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina a inhibidores del TNF no se conocen. Los datos existentes acerca de los anti-TNF reseñan un número de malformaciones no superior al esperable en la población general, pero se trata de datos en número escaso y obtenidos de forma no controlada. El empleo de Rituximab debe ser detenido antes de la gestación. La escasa experiencia con este fármaco apunta a posibles efectos indeseables sobre los linfocitos del recién nacido. Por el contrario, los inhibidores de la calcineu-

rina no aumentan el riesgo de anomalías congénitas. Así, el tratamiento con tacrolimus puede ser continuado durante el embarazo cuando esté indicado, a la mínima dosis efectiva posible. (16)

ANTICOAGULANTES Y ANTIPLAQUETARIOS

El tratamiento se inicia a partir de la primera prueba de embarazo positiva o una vez diagnosticado el embarazo por ultrasonografía (5-7 semanas): En pacientes con SAAF secundario y sin historia de tromboembolismo, se emplea el AAS a dosis de 100mg/día, a no ser que requieran de esteroides por indicación materna; En pacientes con antecedentes de manifestaciones trombóticas y SAAF secundario debe usarse heparina subcutánea (Enoxaparina: Clexane® 40mg/12-24h sc) más AAS a dosis bajas, hasta alcanzar 6-8 semanas posparto.

La combinación de heparina no fraccionada (HNF) y aspirina puede reducir la pérdida de embarazos en un 54%. Se necesitan ensayos controlados aleatorios (ECA) más amplios, con una ocultación adecuada de la asignación, que exploren las diferencias potenciales entre la HNF y la HBPM. Algunos autores ensalzan las ventajas de la HBPM (a pesar de un costo más alto en comparación con la HNF) en relación a tres parámetros básicos: facilidad de administración, riesgo de trombocitopenia y riesgo de osteopenia. (17)

Empson y cols¹⁶ afirman que la dosis óptima de heparina para maximizar los beneficios y minimizar el daño es desconocida. También estos autores afirman que se necesitan más ECA para evaluar los efectos adversos de la aspirina y la heparina, y que estos ensayos deben ser grandes y tener un adecuado ocultamiento de la asignación.

Con respecto al parto: El AAS debe ser suspendido el día del parto (algunos lo suspenden entre 5-6 semanas antes del parto), debido a su posible efecto negativo asociado a la anestesia epidural; HBPM puede ser discontinuada la noche previa al parto (o fraccionada la dosis en períodos de 12 horas). Se suspende durante el trabajo de parto y parto. La profilaxis debe continuar en el postparto inmediato (6-8hrs). Si existe hemorragia, el tratamiento se demora 1-2 días. Riesgos: aumento del sangrado (por falta de contracción uterina, laceraciones del tracto genital), hematomas, etc. En la primera semana postparto puede pasarse de heparina a warfarina v.o, aunque algunos mantienen la HBPM de 1-12 semanas tras el parto. En general, el tratamiento debe prolongarse 8-12 semanas después del parto a fin de evitar complicaciones tromboembólicas en la madre. (18)

LES Y LACTANCIA

Se desconoce el efecto de la lactancia sobre la actividad de la enfermedad y ésta debe fomentarse, excepto en mujeres que requieran tratamiento con ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A o metotrexate en el período puerperal. Estos son medicamentos que aparecen en grandes cantidades en la leche materna, lo que puede provocar daño al lactante. En las pacientes cuya utilización sea indispensable, se debe, suprimir la lactancia materna.

Dada la inmadurez del metabolismo neonatal, el AAS debe ser empleado con cautela durante la lactancia y deben evitarse dosis elevadas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, la indometacina o el naproxeno se consideran seguros durante la lactancia, si bien

deben evitarse en caso de ictericia neonatal. El uso de prednisona, prednisolona e hidroxiclo-roquina son compatibles con la lactancia. Entre otros fármacos compatibles con la lactancia materna podemos citar a los AINES, el AAS (aunque deberán evitarse dosis elevadas) y los corticoides. No existe evidencia clara sobre el uso de la ciclosporina y la azatioprina. El resto se consideran incompatibles. En cuanto a los fármacos antihipertensivos, la alfa-metildopa debe ser suspendida en el postparto inmediato, por un aumento en la incidencia de depresión postparto. Sí es posible el uso de IECAs para el tratamiento de la HTA, así como el labetalol y el nifedipino. (19)

SEGUIMIENTO POSPARTO

El parto puede ser el desencadenante de nuevos problemas, como el desarrollo de un brote lúpico o de una trombosis. Por ello, estas pacientes deben ser reevaluadas de forma ambulatoria en el transcurso de las cuatro semanas siguientes, siendo recomendable que en esta visita puerperal se lleve a cabo una valoración clínica que incluya una analítica con complemento, anti_DNA y sedimento urinario, para descartar la presencia de actividad lúpica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
 - 2.- Witter FR. Management of the high-risk lupus patient. *Rehum Dis Clin Noth Am* 2007;33:253-65.
 - 3.- Mackillop LH, Germain SJ. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2007; 335:933-6.
 4. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 May;33(2):237-52
 - 5.- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17:416-20.
 - 6.- Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008;47: Suppl 3:iii35-7.
 - 7- Goldstein LH, Dolinsky G. et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Teratol* 2007;79:696-701.
 - 8.- Østensen M , M Lockshin , Doria A , G Valesini , Meroni P , Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 Suppl 3: iii9-12.
 9. Valverde Pareja M, López Criado MS, Santalla Hernández AA. Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípídico: fertilidad y complicaciones obstétricas y fetales de la gestación. *Clin InvestGinObst* 2009;36(5):173-180
 - 10.-Serra Zantop B, Rodríguez Melcón A, Missón G. Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo. *Lupus eritematoso* 2010; 409-21.
 11. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov;5(11):2060-8
-

-
- 12.- Andreoli L , M Fredi , Nalli C , R Reggia , Lojaco A , M Motta , Tincani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome . J Autoimmun 2012 ; 38(2-3):J197-208.
 - 13.-Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2011 Oct; 66(10):639-53.
 - 14.- Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies. Am J Hematol 2012 May; 87 Suppl 1:S75-81.
 - 15.- Cinti V , L Maggio , Ramírez GA , Locatelli A , S Cozzolino , Ramoni V, et al. Hypertension negatively affects the pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. Lupus 2012 Jun;21(7):810-2
 - 16.- Empson MB, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
 17. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. Expert Rev Clin Immunol 2012; 8(5):439-453.
 18. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Clin Esp 2012;212(10):491-98.
 19. Reyes O. Síndrome Antifosfolípido Obstétrico. Rev Latin Perinat 2012; 15 (3):159-167
-

DIAGNÓSTICO FETAL DEL BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO

Dr. Pedro Beltran Peñaloza 1

Dr. Fernando Avila Stagg 2

Dr. Ramón Mena 3

1 Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Inst. Medicina Materno Fetal. Monterrey.Mexico

2 Médico. Especialista en Investigación Científica. Guayaquil. Ecuador

3. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. San Francisco de Macoris. Rep. Dominicana.

INTRODUCCION

Dentro de las alteraciones con un compromiso cardíaco en su conducción está el bloqueo auriculoventricular (BAV). Una de las alteraciones graves del ritmo cardíaco es el completo o de 3er grado (BAVC) caracterizado por arritmia cardíaca debida a una anomalía del sistema de conducción del corazón fetal, muchas veces de altísima mortalidad fetal, que indica la necesidad de intervención terapéutica urgente. Existen de primer, segundo y tercer grado, siendo este último el más severo y característicamente asociado a la presencia de anticuerpos en el plasma materno.

El bloqueo de tercer grado o BAVC se caracteriza porque la comunicación eléctrica a través del nodo AV está interrumpida, permitiendo que la frecuencia cardíaca esté determinada por el automatismo ventricular, que es mucho más lento que el auricular. Esta complicación se observa en 1-3% de los hijos de madres con anticuerpos anti-Ro/anti-La, con una recurrencia en el siguiente embarazo de 8-25%. La mortalidad asociada es de 18-43%. La aparición de este BAVC ocurre en general entre las 18- 24 semanas (13) Esta alteración tiene principalmente causa inmune como en el síndrome antifosfolípidos y estructural como en la trasposición de grandes vasos.

Se presenta con ausencia de transmisión de estímulos desde la aurícula hacia el ventrículo, con frecuencia entre 10 y 60 latidos por minuto. Al existir BAVC las contracciones auriculares y ventriculares se hacen asincrónicas, lo que junto a la bradicardia hacen que el gasto cardíaco sea muy reducido, generando con frecuencia insuficiencia cardíaca fetal (hidrops), sufrimiento fetal y alta mortalidad (3,5). La incidencia de alteraciones del ritmo cardíaco se estima en 1-2% de los embarazos, siendo solo el 10% fatal para el feto. El bloqueo completo tiene una incidencia variable de 1/2.000 a 1/20.000 recién nacidos, sin variaciones entre sexo femenino o masculino. Estudios prenatales previos muestran que una importante proporción de fetos mueren antes de llegar a término, sugiriendo alta tasa de prevalencia de bloqueo cardíaco en la vida fetal. De acuerdo a la asociación de hallazgos, los fetos con bloqueo cardíaco se pueden dividir dentro de 3 principales grupos: aquellos con anticuerpos antinucleares maternos, aquellos con anomalías cardíacas y aquellos con bloqueo cardíaco aislado. (9). Se debe descartar etiología inmunológica (2%), cardiopatía estructural (4-9%) (8) y otras causas de bloqueo tales como infecciones fetales. Vital es la importancia de descartar colagenopatías maternas, en ocasiones no diagnosticadas

antes de la gestación, como el síndrome de Sjogren, enfermedad mixta del tejido conectivo o vasculitis leucocitoclástica y sobre todo lupus eritematoso sistémico. El riesgo no está relacionado a la gravedad de la enfermedad materna. La incidencia de que una madre con anticuerpos presente un hijo con bloqueo congénito es del 0.5-2% durante la primera gestación y del 10-17% con el 2º hijo. (1,6,11)

Hay estudios (4,9,11) que demuestran la factibilidad técnica de realizar ecocardiografía fetal desde antes de la semana 16 de embarazo, apuntando a identificar 2/3 partes de los defectos cardíacos mayores. El estudio en el primer trimestre también provee información prenatal de progresión de lesiones cardíacas. El BAVC se diagnostica por ecografía fetal con modo M y eco Doppler, complementada con ecocardiografía. La frecuencia ventricular oscila entre 45-80 lpm, asociándose a peor pronóstico cuando desciende de 55 lpm. En las pacientes con riesgo de BAVC, se aconseja evaluación ecográfica y controles frecuentes debido a que el desarrollo de un bloqueo tercer grado y miocardiopatía en algunos casos se ha descrito en el plazo de una semana de un ecocardiograma normal y sin aparición previa de bloqueo de primer grado (2,7). En pacientes con diagnóstico de un proceso autoinmune, se ha documentado el manejo con esteroides para prevenir desarrollo de un bloqueo cardíaco fetal. (10,12). Las frecuencias ventriculares <60 lpm, se han asociado con requerimiento de implantación de marcapasos al nacimiento y/o miocardiopatía.

Se presenta el caso clínico de una paciente que se evalúa durante el control prenatal con un seguimiento ecocardiográfico desde la detección de bradicardia fetal persistente hasta la terminación del embarazo con los resultados perinatales

CASO CLÍNICO

Paciente de 26 años, G1 sin antecedentes de importancia, que inicia su control prenatal a las 5.4 semanas de gestación con exámenes de laboratorio normales y asintomática y a las 27.3 semanas se identifica por ultrasonido una bradicardia fetal persistente, por lo que se envía al Instituto de Medicina Materno Fetal para su valoración ecocardiográfica, reportándose los siguientes hallazgos: Producto único vivo sexo masculino de 27.5 semanas de gestación por biometría promedio, por el momento sin evidencia de anormalidades estructurales en el corazón. Motilidad fetal normal así como el volumen de líquido amniótico. Arritmia cardíaca fetal determinada por bradicardia de hasta 48 latidos/min. Al utilizar modo M en eje largo se nota movimientos de las aurículas con frecuencia de 130 latidos/min y un movimiento irregular de las válvulas AV con frecuencia cardíaca a nivel de los grandes vasos (medición Doppler) de menos de 70 latidos/min.

De ésta manera nuestra impresión inicial es de que se trata de un bloqueo AV. Cardiomegalia (cavidades derechas algo mayores). No hay evidencia de acumulación de líquido en algún espacio seroso. Sin evidencia de edema subdérmico. Se estudian Anticuerpos Anticardiolipina, Anticoagulante Lúpico, Factor Reumatoide con resultados negativos. Posteriormente se realiza otro estudio ecocardiográfico a las 33 semanas de gestación para evaluar desarrollo y crecimiento fetal. Se reporta producto único vivo de 33.6 semanas de gestación por biometría promedio,

al evaluar por ecocardiografía se documenta bloqueo cardiaco auriculoventricular. Frecuencia cardiaca auricular: 130 latidos/min. Frecuencia cardiaca ventricular: 47 latidos/min. Ritmo cardiaco rítmico y regular. Cardiomegalia (cavidades derechas algo mayores). No hay evidencia de acumulación de líquido en algún espacio seroso. No edema subdérmico. En la flujometría Doppler se encuentra: a) IP elevado en arteria umbilical pero con componente diastólico presente; b) IP elevado en arteria cerebral media pero con componente diastólico presente; c) IR normal en arteria uterina; d) Espectro Doppler normal de la vena umbilical; e) Espectro Doppler irregular en ducto venoso. (Figuras 1,2)



Fig. 1. Modo M se visualiza la frecuencia cardíaca fetal a nivel de aurículas de 132 lpm.

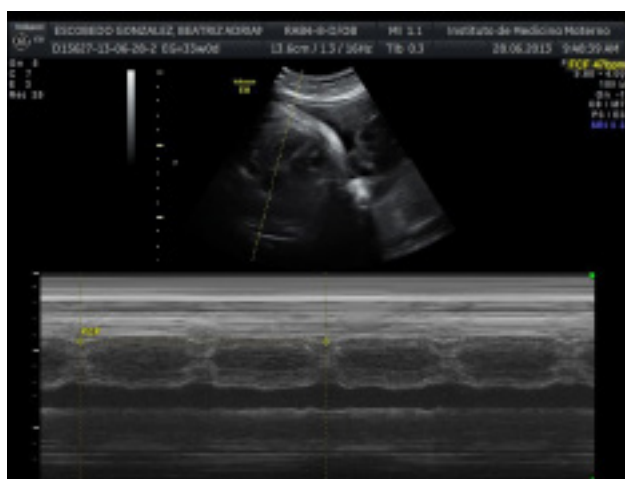


Fig. 2. Frecuencia cardíaca fetal a nivel de ventrículos de 47 lpm. No se identifica ninguna alteración estructural cardíaca.

Se continúa control prenatal con desarrollo y crecimiento de producto adecuado a edad gestacional. A las 38 semanas de gestación se realiza operación cesárea para finalizar el embarazo con indicaciones precisas de existencia de marcapaso cardiaco en caso de requerirse, así como interconsulta con cardiología pediátrica. Se obtiene producto único vivo de sexo masculino de 3980 gr con Apgar 9/10. Posteriormente se colocó marcapaso cardiaco teniendo buena evolución hasta su egreso.

DISCUSIÓN

La importancia de un diagnóstico prenatal preciso de una cardiopatía fetal con alteración en el ritmo de conducción, en este caso de un bloqueo auriculoventricular completo, incluye la búsqueda de una etiología, así como del control en el desarrollo y crecimiento. Dentro de un diagnóstico etiológico es esencial catalogar la cardiopatía fetal en: a) Estructural; b) inmunológica; c) Idiopática. Durante el desarrollo del embarazo en el control prenatal destaca la evaluación ecocardiográfica, así como la vigilancia de bienestar fetal como líquido amniótico, flujometría doppler, crecimiento fetal, etc.. Se sugiere la cesárea para la interrupción del embarazo. En cuanto al tratamiento se han usado: Beta agonistas, Corticoides, Plasmaferesis (ninguno de los cuales ha demostrado ser ampliamente efectivos) y Marcapaso intrauterino.

Un tratamiento agresivo debiera darse a los casos de BAVC asociados a hidrops, especialmente si se ha evidenciado una frecuencia cardíaca (FC) normal 1 semana previo al diagnóstico. La administración materna de beta agonistas como ritodrina o terbutalina puede incrementar la frecuencia cardíaca fetal y producir una disminución del hidrops en los casos que se presente. (11). La atención al parto de estas gestantes debe ser realizada en un centro de tercer nivel con un equipo médico multidisciplinario y entrenado en la atención a estos recién nacidos y en la implantación de un marcapasos, que es preciso en dos tercios de los casos. Se deben considerar indicaciones para la colocación de un marcapasos permanente, la presencia de bradicardia y disfunción ventricular como el ritmo de escape con complejos anchos, la ectopia, la prolongación del intervalo Q-T y la cardiomegalia (7). Es necesario un diagnóstico preciso de la etiología del bloqueo cardíaco fetal para poder dirigir un manejo específico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bartrons Casas J.; Ecografía fetal, examen de la anatomía y circulación normal del feto; Sociedad española de cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. Cap. 48. Disponible en: http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap48.pdf
 - 2.- Sadler TW. Sistema cardiovascular. Langman Embriología medica; 11va edición, Edit. Lippincott Williams & Wilkins, W. Klumber. Cap. XII. 2009, Pag. 165-186
 - 3.- Protocolo ecocardiografía fetal. Guías Clínicas Medicina Materno Fetal ICGON – Hospital Clinic Barcelona 2010
 - 4.- Guidelines by The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Ultrasound Obstet Gynecol (2013) 41: 348–359
 - 5.- Berg C., Geipel A., Kohl T., Breuer J., Germer U., Krapp M., Bashat A. et al, Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers Ultrasound
-

Obstet Gynecol (2005) 26: 4–15

6.- Bergman G, Wahren-Herlenius M, Sonesson E. Diagnostic precision of Doppler flow echocardiography in fetuses at risk for atrioventricular block, *Ultrasound Obstet Gynecol*, (2010) 36: 561–566

7.- Campos S, Aguiar M, Pardo M, Vázquez M, Cumbras J, Bloqueo aurículo-ventricular completo fetal de causa inmune, *Progresos Obstet. Ginecol* (2010) 53: 30–33

8.- Siles C, Hernández A, Calvo A, Vergara A, Urcelay G, Carvajal J, Bloqueo cardiaco fetal completo. Reporte de dos casos y revisión de la literatura, *Rev Chil Obstet Ginecol* (2011) 76: 449-456

9.- McAuliffe F, Trines J, Nield L, Chitayat D, Jaeggi E, Hornberger L, Early fetal echocardiography. A reliable prenatal diagnosis tool, *Amer. J. Obstet. Gynecol* (2005) 193: 1253–9

10.- Bustos P, Santiago C, Bahamondes F, Jaramillo L, Bloqueo auriculoventricular completo fetal, *Rev Chil Obstet Ginecol*, (2002) 67: 408-411

11.- Matsubara S, Morimatsu Y, Shiraishi H, Kuwata T, Ohkuchi A, Izumi A, et al, Fetus with heart failure due to congenital atrioventricular block treated by maternally administered ritodrine, *Arch Gynecol Obstet*. (2008) 278:85-88

12.- Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori D, Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* (2009) 35:: 623–629

13.- Rodriguez M, Moreno J, Soto A, Bachmann M, Márquez R, Eltit R, Miocarditis y bloqueo aurículo-ventricular fetal asociado a lupus eritematoso sistémico materno, *Rev Chil Obstet Ginecol*, (2012) 77: 388-397

GENÉTICA E INFLUENCIA EPIGENÉTICA DEL ANGIOEDEMA HEREDITARIO.

Dra. Lay Salazar Torres¹

Dr. José Garrido Calderón²

Dr Dalton Avila³

Dr. Julio Gonell⁴

1 Médica. Investigadora Agregada, Especialista en Inmunología, Diplomada en Nutrición Humana, Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas. Villa Clara. Cuba.

2 Médico. Gineco Obstetra. Profesor Emérito de Obstetricia. Univ. Autónoma Santo Domingo. Rep. Dominicana

3. Médico. Gineco Obstetra y Perinatólogo. Profesor de Investigación Científica. Univ. de Guayaquil. Guayaquil. Ecuador.

4. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Profesor de Obstetricia. Pontificia Universidad Católica Madre y Maestra. Santiago. Coordinador Área Editorial FLAMP. República Dominicana

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades caracterizadas por trastornos del sistema inmunológico como resultado de un defecto intrínseco o genético y se han considerado poco frecuentes a nivel mundial. Sin embargo, el 70 al 90 % permanecen sin diagnóstico, lo que constituye un subregistro en la mayoría de los países del mundo (1). Un diagnóstico precoz es esencial para un buen pronóstico y calidad de vida de estos enfermos, el cual se realiza con gran frecuencia tardíamente o no son diagnosticados.

El Angioedema hereditario (AEH) tipo I y II [OMIM #106100] es una inmunodeficiencia primaria por deficiencia del sistema del complemento, que se origina por una mutación en el gen *Serping 1/C1-INH*, que codifica para una proteína de 478 aminoácidos con locus en el brazo largo del cromosoma 11 (11q12-q13.1), que provoca deficiencia o mal funcionamiento en la proteína inhibidor de C1-esterasa (C1INH) que controla la síntesis y liberación de la bradiquinina, potente mediador de la inflamación. El AEH es todavía una enfermedad infradiagnosticada en la que se estima que existe un retraso diagnóstico medio de 13 años (2-5).

El AEH es también conocido como edema de Quincke y anteriormente como edema angioneurótico, debido a que una de sus manifestaciones, el dolor abdominal inexplicado, se suponía como de origen nervioso. Fue descrito por primera vez en 1843 por Robert Graves en sus lecturas clínicas, luego por Milton en 1876 y finalmente, Quincke lo dio a conocer en 1882, comunicando que existían tumefacciones circunscritas. Osler describió su asociación familiar y hereditaria en 1888, y Donaldson y Evans en 1963 identificaron la alteración bioquímica responsable.(3,5)

El C1-inhibidor es una glicoproteína de cadena polipeptídica única, que modula la activación de varias vías incluidas las del complemento, coagulación, fibrinólisis y cininas y pertenece a la superfamilia de inhibidores de proteasas denominadas serpinas. El déficit de esta proteína permite

la activación del componente C1 del complemento por enzimas proteolíticas como plasmina y trombina y la generación de bradiginina por acción de la calicreína sobre el cininógeno. Parece ser que mediante un estímulo externo se activaría el factor Hageman, que en ausencia de este inhibidor provocaría activación excesiva del sistema de coagulación (vía intrínseca), el sistema de las cininas (bradiginina), el sistema fibrinolítico y el sistema del complemento, ocasionando con ello el desarrollo del edema. El déficit cualitativo o cuantitativo de C1 inhibidor, conduce a una activación anormal de la vía clásica del complemento con consumo de los factores C4 y C2; durante dicha activación, se liberan mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar y son responsables del desencadenamiento del Angioedema (5,6-8).

La enfermedad se caracteriza por tumefacciones recurrentes o edemas no pruriginosos de la piel, las mucosas, los tejidos submucosos y los órganos internos, que puede afectar cualquier parte del cuerpo. Típicamente involucra las extremidades inferiores y superiores, la cara, genitales y la vía respiratoria, el aparato digestivo (dolor abdominal) que pueden resultar letales sin el tratamiento correcto. Pueden presentarse pródromos, como prurito leve, engrosamiento cutáneo o exantema. El compromiso cutáneo produce un edema circunscrito y deformante, doloroso y con afectación considerable del movimiento. Aunque la hinchazón de la piel no suele picar casi nunca, provoca una sensación de tensión cuya severidad puede variar entre desagradable y dolorosa. La hinchazón facial puede desfigurar el rostro (9).

Los ataques abdominales en el AEH comienzan generalmente con dolor cólico que puede ser muy intenso y persistente, acompañado de diarrea (41%), náusea y vómito (71%). Los ruidos peristálticos pueden estar disminuidos o ausentes y tener datos de irritación peritoneal; llegando incluso a confundirse con una apendicitis u otro proceso de abdomen agudo. En las radiografías con contraste pueden observarse signos de edema de mucosa en la fase aguda y en la ecografía abdominal pueden detectarse la ascitis y edema de la pared intestinal. Si afecta el aparato digestivo representa un reto diagnóstico ya que un tercio de los pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos innecesarios, sobre todo en quienes no se ha realizado el diagnóstico de la enfermedad (10,11).

El compromiso faríngeo y/o laríngeo causa disfonía, alteraciones en la deglución, y obstrucción de la vía aérea superior que puede poner en peligro la vida causando la muerte por edema laríngeo y asfixia en el 40% de los pacientes, por tanto cuando las mucosas de la laringe empiezan a hincharse, es preciso administrar un tratamiento médico de inmediato. Los episodios que afectan a la laringe o a la lengua son la manifestación más peligrosa de la enfermedad (12).

El diagnóstico se establece por las características del cuadro clínico tras un adecuado interrogatorio y antecedentes familiares, que no responde al tratamiento con esteroides y antihistamínicos. Los ensayos de laboratorio complementarios como los componentes del sistema complemento C2 y C4 se encuentran disminuidos en la mayoría de los enfermos. El análisis complementario específico del diagnóstico es la cuantificación del C1 inhibidor (6,8, 13, 14).

Las formas clásicas son del Tipo I y II, pero según su origen, el Angioedema puede ser hereditario o adquirido; y de acuerdo a la nueva clasificación, existen 3 tipos de Angioedema hereditario:

-
- **Tipo I:** Con deficiencia genética cuantitativa de C1 IHN. Es el más frecuente (85%). La cantidad de C1 inhibidor que se produce es menor que la necesaria.
 - **Tipo II:** Con deficiencia genética cualitativa de C1 IHN: los niveles son normales o elevados, pero el C1 inhibidor no funciona. Afecta al 15% de pacientes con AEH
 - **Tipo III:** Con C1 IHN normal. Preferentemente en mujeres y diferente alteración genética; incluye mutaciones conocidas en el gen del factor XII de la coagulación y otras causas genéticas desconocidas. Herencia dominante ligada al cromosoma X, presenta la sintomatología de AEH con niveles normales de C4 y una concentración y función normal del C1-INH. Se sabe que la expresión de este gen y las concentraciones plasmáticas del factor XII de la coagulación o factor de Hageman están relacionadas con los niveles de estrógenos y esto podría explicar la correlación positiva existente entre los episodios de angioedema y los periodos de elevados niveles de estrógenos, como por ejemplo, durante el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y la terapia estrogénica sustitutiva (15).

El déficit de C1 Inhibidor puede ser también adquirido, asociándose con enfermedades autoinmunes. Esta variante se ha descrito en la última década y 3 características lo distinguen de la forma clásica de angioedema hereditario: Niveles normales de C1 Inhibidor, predominio, trastornos linfoproliferativos (enfermedades en las que las células del sistema linfático crecen excesivamente), etc. En estos casos la enfermedad se manifiesta en la etapa adulta y sigue un curso benigno.

Aunque la mayor parte de los reportes se refieren a los tipos I y II, Bork et al. describe en el año 2000 el AEH tipo III (OMIM # 300268) en el que el defecto se localiza a nivel del gen del Factor XII de la coagulación, (factor de Hageman) (15).

Las mujeres en edad fértil constituyen un grupo de especial atención ante los cuadros dolorosos abdominales. En las mujeres jóvenes hay que tener en cuenta la patología ginecológica aguda (embarazo ectópico, enfermedad inflamatoria pélvica, rotura o torsión de masas uterinas y ováricas). Durante el embarazo, el útero se convierte en un órgano intra abdominal que modifica los puntos de referencia de localización del dolor (16).

El Angioedema hereditario es una enfermedad poco tratada en las publicaciones obstétricas. La enfermedad es más intensa en las mujeres debido a que varía mucho con las hormonas.

Desarrollo

El angioedema hereditario es una enfermedad de gran impacto sobre la calidad de vida del paciente, tanto por la recurrencia de los síntomas, como por el riesgo para la vida. La importancia de un diagnóstico correcto nunca puede ser minimizada y es fundamental para evitar consecuencias potencialmente fatales tales como obstrucción de las vías respiratorias o cirugías abdominales innecesarias.

Los factores que con mayor frecuencia precipitan la aparición de los síntomas son: traumatismos

accidentales o quirúrgicos, factores hormonales, menstruación, anticonceptivos, embarazo; ansiedad o situaciones de estrés, alteraciones emocionales; infecciones: *Helicobacter pylori*; procedimientos como la anestesia con intubación o la endoscopia superior, extracciones dentarias, manipulación cavidad oral; el uso de estrógenos y otros fármacos, especialmente aquellos que contienen estrógenos, ya se trate de anticonceptivos o de terapia sustitutiva, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), Ibuprofeno, aspirina; factores físicos: calor, frío; alimentos; vasodilatadores: consumo alcohol o canela; o pueden ocurrir sin ninguna causa aparente (6-8).

Los niveles hormonales tienen efecto sobre el curso de la enfermedad, observándose exacerbaciones durante la pubertad, menstruación, embarazo y uso de agentes hormonales. Se presentan incrementos del 62% en la pubertad, del 35% en la menstruación y del 38% en el embarazo (15-18).

Embarazo y parto

El tratamiento de elección en el embarazo son Berinert P® o los antifibrinolíticos solo si fuera necesario, pues se conoce que atraviesan la placenta y aunque no se ha demostrado algún efecto teratogénico, no están exentos de riesgo.

Durante el embarazo están contraindicados los andrógenos atenuados por la potencial virilización de un feto femenino. Es aconsejable suspenderlos un mes antes de la concepción. El uso de contraceptivos estrogénicos o combinados y el tratamiento hormonal sustitutivo están contraindicados, así como los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina ya que éstos aumentan la frecuencia y la gravedad de los episodios (18).

En las embarazadas normales existe una disminución fisiológica de los niveles de C1-inh sérico; no obstante, las gestantes con Angioedema hereditario no parecen tener agudizaciones durante ese periodo. Se ha observado que la frecuencia de las crisis disminuye, lo cual es un hallazgo contradictorio, ya que se ha demostrado que la cantidad total de C1-inh aumenta debido a que en el embarazo se produce un incremento del volumen plasmático total propio de la gestación y no al detrimento verdadero de las concentraciones totales (17). Los altos niveles de estrógeno durante el embarazo o con el uso de anticonceptivos orales están asociados con la reducción del C1INH.

Hay estudios (13,15) que advierten un incremento en la frecuencia de los ataques durante el embarazo, pero la mayoría de los autores (9,11,16) señalan una disminución. El embarazo puede cursar sin alteraciones, y generalmente mejoran, especialmente en el 2do y 3er trimestre. De manera que durante el embarazo pueden aumentar o disminuir tanto el número de episodios de AEH como la gravedad del edema. El médico deberá controlar estrechamente el embarazo e indicar el tratamiento adecuado.

Las mujeres que presentan episodios de AEH en asociación con la menstruación, tienden con más probabilidad a empeorar la enfermedad durante el embarazo; indicando que existe un sub-

grupo de pacientes afectadas particularmente sensibles a las alteraciones hormonales (gatillos hormonales) como factores desencadenantes. Muchas mujeres informan que el efecto que el primer embarazo tuvo sobre su enfermedad se repitió del mismo modo en los subsiguientes (18).

El trauma del parto generalmente no precipita la crisis, pero si es posible después de la primera semana del puerperio. En los casos de cesárea debe utilizarse profilaxis con C1-INH. En los casos de parto no complicado no se lo requiere, pero ha de tenerse en cuenta que el puerperio es el período de mayor riesgo, pues las hormonas de la lactancia provocan los brotes. La mayoría de las mujeres con AEH no requieren tratamiento profiláctico como preparación para el parto; pero se recomienda tener en la Sala de Parto el tratamiento de elección por si se precisara (15-18).

También se recomienda el uso de analgesia regional, a diferencia de la general en la que se requiere de intubación. Se ha utilizado el concentrado del inhibidor C1 derivado del plasma humano Berinert P sin relacionarse con efectos adversos. Existen reportes de mujeres con Angioedema hereditario y parto pretérmino en casi 60% de los casos; sin embargo, la relación causal no está bien establecida. El riesgo de preeclampsia y eclampsia va en aumento, pero no se conoce el papel que desempeña el inhibidor de C1 como factor de riesgo para esta enfermedad (15-18).

Cambios hormonales

La pubertad empeora la enfermedad en el 62 % de los casos según Di Marco (18) reporta en su monografía. Los ataques se asociaron con el período peri menstrual y menstrual en un 35 % de los casos. El uso de contraceptivos orales conteniendo estrógenos y progesterona empeoró la severidad de la enfermedad en el 80 % de las pacientes. Los contraceptivos con solo progesterona mejoraron la enfermedad en un 64 %. Los dispositivos intrauterinos fueron bien tolerados en el 83%.

Con respecto al uso de anticonceptivos, se prefieren los que contienen únicamente progestágenos ya que los de estrógenos, aumentan la frecuencia de los episodios agudos y la severidad de los ataques, razón por la que están contraindicados en estas pacientes al afectar negativamente a la enfermedad. Con respecto al uso de dispositivos intrauterinos (DIU) se considera una buena alternativa, ya que generalmente son bien tolerados. (16-18).

El AEH no afecta a la fertilidad, las mujeres con AEH pueden tener hijos. No hay diferencias, al comparar con la población general, en cuanto a enfermedades ginecológicas, infertilidad u abortos espontáneos. No obstante, las mujeres que están en tratamiento con andrógenos deberán dejarlos, ya que estas hormonas pueden reducir la fertilidad femenina.

El AEH es una enfermedad de especial importancia en el embarazo por el riesgo que representa para la vida de las pacientes y su producto. Es importante que los médicos sepan qué hacer cuando una paciente con esta afectación se encuentra embarazada, ya que muchos profesionales tienen desconocimiento de la enfermedad y no administran el tratamiento adecuado. Por ello,

es importante, dar a conocer la enfermedad a todos los médicos, defender los medicamentos, mejorar el acceso para los pacientes y su calidad de vida.

Las crisis de edema en el AEH, con un tratamiento inadecuado mediante esteroides o antihistamínicos, pueden tener un desenlace fatal. Los tratamientos de esta enfermedad en sus diferentes fases, es distinto del tratamiento de un angioedema alérgico. Existen tratamientos establecidos para el episodio agudo, otro para la profilaxis a largo plazo y otro para la profilaxis a corto plazo (19-23). Nos referiremos aquí solo al tratamiento en la embarazada en el episodio agudo (24).

Tratamiento del episodio agudo

Este esquema de tratamiento se usa cuando se presenta una crisis importante de dolor abdominal o edema laríngeo o de la glotis, o si es necesario realizar una cesárea. El parto pudiera ser un factor desencadenante y es posible que sea necesario usar tratamiento para evitar que se produzcan complicaciones o que se le atribuyan complicaciones a su enfermedad de base. El objetivo del tratamiento agudo es detener lo más rápidamente posible el avance del edema, lo cual puede salvarle la vida al paciente en el caso de afectación de las vías respiratorias superiores; evitar la mortalidad, disminuir la gravedad y duración de los síntomas y evitar su impacto emocional negativo.

1) Concentrados de C1 inhibidor derivados del plasma humano (Berinert P®, Lab. Behring, Alemania). Es un concentrado de C1 inhibidor derivado del plasma humano purificado de dadores seleccionados. Es un producto liofilizado pasteurizado. Se presenta en bolos de 500 U. Se administra por vía endovenosa (EV), a pasar entre 3 y 5 minutos y actúa en menos de una hora. La infusión aumenta el nivel de ésta sustancia en el plasma en 30 a 60 minutos y se registra también un incremento tardío en los niveles de C4. La dosis terapéutica es de 20 u/kg de peso, de 500-1500 U en emergencias. Su vida media es de 32 a 46 horas, no se informan recurrencias del angioedema debido a su vida media prolongada. Se ha descrito su uso durante el embarazo, la lactancia y en niños pequeños, documentando la eficacia y seguridad en estos grupos. Los datos disponibles no sugieren problemas de seguridad, aunque se han descrito reacciones alérgicas o pseudoalérgicas en unos pocos pacientes.

Si es necesario realizar una cesárea se administra una hora antes, una infusión EV de dos bolos (1000 U) del Berinert P; a las 72 horas del parto o cirugía de adm 1 bolo (500 U) y otro, 72 h después.

2) También pueden usarse los Antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico (Amchafibrin) o el ácido aminocaproico (Caproamin). Alivia las crisis. El Ácido tranexámico se presenta en ampollitas bebibles o tab 500mg. Se emplea a dosis, en adulto, de 1-1,5 por vía oral dos o tres veces al día (2 tab o 2 ampollitas c 8h, después c 12 h).

3) Plasma fresco concentrado o plasma tratado con detergente.

El plasma fresco congelado (FFP), que contiene igualmente C1-inh. Sin embargo, se han des-

crítico empeoramientos del cuadro con este tratamiento, porque aporta también C2 y C4, que son el sustrato para la activación del edema. La dosis recomendada es de dos unidades, 10-20 ml por kg por dosis. El plasma fresco solo debería utilizarse en emergencias y en la ausencia de otras drogas. No se considera un sustituto terapéutico del C1 inh.

Múltiples estudios han convertido al concentrado del inhibidor en el tratamiento de elección para los episodios agudos en los países en los que se encuentra disponible. La eficacia del uso de concentrado de inhibidor derivado del plasma se ha confirmado desde hace más de 25 años y a pesar de utilizarse durante más de 20 años en Europa, recién se aprobó por la FDA en el 2009. En la mayoría de los países europeos es de uso hospitalario. La efectividad del concentrado se ha demostrado para cualquier localización del angioedema incluyendo el laríngeo en cuyo caso puede salvar la vida del paciente. Además de su utilidad en los episodios agudos, el concentrado del inhibidor se ha utilizado en la profilaxis a corto y largo plazo en aquellos pacientes con falla en la respuesta a los andrógenos atenuados o antifibrinolíticos (19-24).

Otro abordaje en el tratamiento del AEH está enfocado a inhibir la capacidad de la bradisinina para unirse con su receptor B2. El Icatibant (Firazyr) es un antagonista competitivo del receptor B2 de la bradisinina de utilidad en los episodios agudos. Se administra SC como una dosis única de 30 mg, obteniéndose una concentración máxima a los 30 minutos con una vida media de una a dos horas. Los efectos adversos son principalmente locales, en el sitio de aplicación del medicamento (25,26).

En países, como Argentina, existe disponibilidad del concentrado de C1 Inhibidor derivado del plasma: Berinert P y del inhibidor del receptor B2 de la bradiquinina: Icatibant(Firazyr); lo cual constituye el tratamiento establecido y aprobado para todos los pacientes.

Profilaxis a corto plazo: Con concentrado de C1-INH

Toda cirugía general con intubación. Procedimientos ginecológicos u obstétricos. Aborto provocado quirúrgico. Amniocentesis. Cesárea. Fertilización in vitro –aspiración del ovocito. Parto de pacientes con frecuentes ataques (3er trimestre). Parto vaginal con fórceps o ventosa. Salpingografía. Tratamientos de hiperestimulación ovárica.

Embarazo y durante la lactancia materna: Suspender tratamiento con andrógenos atenuados desde 8 semanas antes del embarazo y tratamiento agudo a demanda con concentrado de C1-INH.

Conclusiones

El angioedema hereditario es una enfermedad poco frecuente y relativamente desconocida. Además, los síntomas de un episodio de AEH son similares a los de enfermedades mucho más comunes, como alergias o apendicitis. Todo esto hace difícil diagnosticar correctamente el AEH. El AEH es una enfermedad rara, como todas las IDP, pero realmente sucede que están subregistradas (27). En Cuba, hay una alta incidencia pues están registradas varias familias con el padecimiento. El embarazo es una situación especial donde es importante el conocimiento del

Gineco-Obstetra sobre la enfermedad y su manejo, por el riesgo que representa para la vida del paciente y su producto, puesto que a pesar de ser el embarazo un estado fisiológico, durante este pueden aumentar o disminuir tanto el número de episodios de AEH como la gravedad del edema. Algunos profesionales tienen desconocimiento de la enfermedad y no hay acceso a los tratamientos.

El conocimiento del diagnóstico y del tratamiento es imprescindible pues el AEH no responde al manejo habitual del edema de tipo alérgico (adrenalina, antihistamínicos o esteroides). Disminuir el retraso diagnóstico y ofrecer una terapéutica adecuada son desafíos a afrontar en el AEH, pues puede ser especialmente mortal si el edema se produce en las vías respiratorias.

Las pacientes con AEH necesitan una atención especial durante el embarazo. A pesar de que la enfermedad tiene un curso relativamente benigno durante la gestación, se ha reportado mortalidad materna. La menstruación o en periodo perimenstrual y durante el consumo de anticonceptivos orales combinados (estrógenos con progesterona) pueden desencadenar los ataques, incrementan la frecuencia y severidad de agudizaciones de los cuadros. En contraste, los contraceptivos solo de progestágeno mejoran la enfermedad. Las alteraciones hormonales pueden desencadenar crisis y el embarazo pudiera afectar el número de los ataques. En embarazo o lactancia, se recomienda tratar el episodio agudo con concentrado C1-INH o la profilaxis a largo plazo con C1-INH en caso de AE recurrentes.

Es muy importante contar con un registro de pacientes de AEH y programas para gestionar y mejorar la asistencia sanitaria a los afectados, además de la necesidad de seguir investigando y ampliando la evidencia científica en torno a la patología. Se trabaja en la confección del árbol genealógico de cada familia, la asesoría genética y se continúa trabajando en la pesquisa de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Roifman CM, Seger R, Tang ML, Puck JM, Chapel H, Notarangelo LD, Casanova JL. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J Clin Immunol* 2013; 33(6):1078-87.
 2. Machado AF, Thomaz JE, Neto HJC, Riedi CA, Rosário NA. Agiodema Hereditário: Uma Atualização. *Revista Médica da UFPR*. 2015. 2(1):33-8.
 3. Osorio HE, Rodríguez JA. Angioedema hereditario. *Acta Med Colomb* 2012; 37: 34-37.
 4. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012; 379:474.
 5. Lumry WR. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Disease Progression in Hereditary Angioedema. *Am J Managed Care*. 2013;19: S103-10.
 6. Bruce L. Zuraw and Sandra C. Christiansen. How we manage persons with hereditary angioedema. *British Journal of Haematology*, 2016, 173,831–843. doi: 10.1111/bjh.1405
-

7. Vives Toledo R, Sorlí Guerola JV, Sierra Santosa L, García Ribesa M. Angioedema hereditario. *Rev Clín Med Fam* 2015; 8(1): 62-65.
8. Navarro Ruiz A., C. Crespo Diz, J. L. Poveda Andrés y A. Cebollero de Torre. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario como herramienta para su manejo. *Farm-Hosp.* 2013; 37(6):521-529.
9. Salas Alanís J, Ocampo Garza J, Ocampo Candiani J. Urgencias dermatológicas. *Dermatol Rev Mex.* 2015; 59:26-38.
10. Al Awad A, Galban JT, Ocando M, Loero A, Molero F. Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. *CirEsp* 2012; 90:261-272.
11. Salas-Lozano NG, Meza-Cardona J, González-Fernández C, Pineda-Figueroa L, de Ariño-Suárez M. Angioedema hereditario: causa rara de dolor abdominal. *CirCir* 2014; 82(5):563-566.
12. Krizova A, Gardner T, Little D'A L, et al. Fatal laryngeal angioedema: a case report and a workup of angioedema in a forensic setting. *Forensic Sci Med Pathol* (2015) 11:558-563
13. Álvarez Paneque O, Portelles Ferrero M M, Martínez Ramírez R, Pérez González A.. Angioedema hereditario, una enfermedad de fácil confusión en su diagnóstico. *Rev Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2016; Vol. 32(1).
14. Mac Ginnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25: 420-427
15. Miranda AR, Ue APF, Sabbag DV, Furlani WJ, Souza PK, Rotta O. Hereditary angioedema type III (estrogen-dependent): report of three cases and literature review. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(4):578-84.
16. Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review; *International Journal of Women's Health*; 2014;6 839-848.
17. Ustariz García C R. Angioedema hereditario. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter.* 2016; 32(2):176-189
18. Di Marco P, Monografía: Angioedema Hereditario, 2012. Argentina.
19. Malbrán A, Fernández Romero DS, Menéndez A. Angioedema Hereditario. *Guía de Tratamiento. Medicina (B Aires)* 2012; 72: 119-23.
20. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. On behalf of HAWK* (Hereditary Angioedema International Working Group). Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema due to hereditary C1- inhibitor deficiency. Consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.
21. Zuraw BL, Banerji A, Bemstein JA, et al. US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013. Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol in Practice* 2013; 1: 458-67.
22. Riedl MA. Creating a comprehensive treatment plan for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2013; 33:471-85.
23. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014; 69:602-16.
24. Malbrán A, Malbrán E, Menéndez A, Fernández Romero DS. Angioedema Hereditario. Tratamiento del ataque agudo en la Argentina. *MEDICINA (B Aires)* 2014; 74: 198-200.
25. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are

shorter after early icatibant treatment. PLoS ONE 2013; 8: e53773.

26. Clavero FI, Uriarte AG, Medel GT, Setién PG. Uso profiláctico de icatibant en un caso de angioedema hereditario tipo III. *Rev Española de Anestesiología Reanimación*, 2014;61(7):375-81.

27. Superintendencia de Servicios de Salud. Res 1200/2012. Créase Sistema Único de Reintegros. Normas Generales. Límitase vigencia temporal de normas -APE-. Boletín Oficial N: 32.493, pág. 17, 3 de octubre de 2012.

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE BLOQUEO CARDIACO FETAL EN HIJO DE MADRE CON SÍNDROME DE SJOGREN

Dr. J.M. Herrero Tamayo¹

Dra. Annette Vallejo²

1. Servicios de Tocoginecología, Reumatología, Cardiología. Hosp. General Yaguea. Burgos. España.

2. Especialista en Gineco Obstetricia y Medicina Materno Fetal. San José. Costa Rica.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del bloqueo cardiaco congénito es de 1 en cada 20.000 recién nacidos vivos, mientras que su presencia en los hijos de madres afectadas por el Síndrome de Sjogren es de 1 por cada 40 neonatos. Se define al Lupus Neonatal como una enfermedad autoinmune del recién nacido frecuentemente asociada al bloqueo cardiaco congénito, con presencia de anticuerpos maternos Anti Flo/SSA y Anti LA/SSB. Su asociación al Síndrome de Sjogren fue descrita por Aylward en 1928. (1)

En 1954, Mc Cuiston y Schoch (6) asociaron la presencia de la patología inmunológica materna con los anticuerpos anti Ro/SSA como los generadores de la afectación fetal. Dentro de la etiología general de los bloqueos cardiacos congénitos se observa que el 25% se asocian con otras anomalías cardiacas y el 75% con trastornos de etiología poco común. En este segmento se incluyen los hijos de madres con trastornos del tejido conectivo y aun, aquellas que siendo asintomáticas tienen registros serológicos anormales. Dentro de las enfermedades maternas asociadas al tejido conectivo y relacionadas a la presencia de bloqueo cardiaco congénito, la mas frecuente es el lupus eritematoso con el 38%, la esclerodermia y el Síndrome de Sjogren el 25% y 19% respectivamente, la Artritis reumatoidea con el 13%, otras el 5%. (2) Wallgren y Agoria (11) reportaron por primera vez en 1960, la asociación de anomalías inmunológicas maternas con el bloqueo cardiaco congénito, en tres hijos de una mujer con estas alteraciones. Desde ese momento, las enfermedades reumáticas maternas, como Lupus eritematoso sistémico, Esclerodermia, Artritis Reumatoidea, Síndrome de Sjogren, se asociaron a la mayor incidencia de bloqueo cardiaco congenito. El diagnostico temprano intrauterino ha sido posible con el uso rutinario de la ecosonografía obstétrica, apoyada con la evaluación a través de ultrasonido modo M y Doppler.

CASOS CLINICOS

Pacientes entre 28 y 36 años, afectadas por Síndrome de Sjogren diagnosticado a través de estudio inmunológico y biopsia glandular de labio, con signos clínicos de xerostomía, xeroftalmia y episodios de parotiditis recidivantes. Antecedentes familiares de hipertensión y accidente cerebro vascular. Menarca y menstruaciones normales. Gestas y Paras sin inconvenientes. Todos los hijos previos sanos.

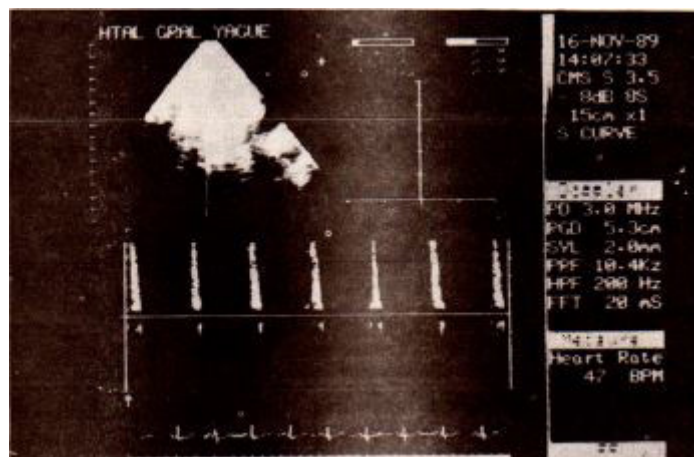


Fig. 1. Ecocardiografía modo M y Doppler fetal (24 semanas+5días) Frecuencia ventricular 47 latidos/minuto.

En el embarazo actual, el primer trimestre registra evolución normal. Entre las semanas 20 a 24 al realizar estudio ecográfico de rutina se registro bradicardia fetal severa. El ultrasonido modo M y el Doppler de flujos, mostraron frecuencia auricular entre 120 y 142 latidos/minuto. Al no haber signos de insuficiencia cardiaca se descarto la existencia de cardiopatía congénita asociada.

Los estudios de laboratorio en las 3 pacientes mostraron por inmunodifusion doble con la técnica de Ouchterlony en suero: Anticuerpos anti SS-A(Ro), Positivo; Anticuerpos anti SS-B (Ia), Positivo; Anticuerpo Antinuclear 1/2560 con patrón homogéneo; Anticuerpos Anti-n DNA (n-DNA), Negativo; Anticuerpos antimitocondriales, Negativo; Anticuerpos antimusculo liso, Negativo; Anti SM, Negativo. La formula roja fue normal con Hemoglobina entre 9 y 12 gr/dl; Hematocrito entre 28 y 32%; Sideremia mayor a 50%; Indice de Saturacion mayor a 12%; Plaquetas y coagulación normales; Serologia para Lues, Negativo; Sedimento de Orina, negativo; Celulas LE, Negativo.

Se dio medicación de hierro oral y durante el resto del embarazo la evolución fue normal. Se hizo seguimiento ecografico semanal para descartar retraso del crecimiento o signos de hidropesía cardiogenica no inmunitaria, sin encontrar resultados de afectacion.

EVOLUCION DEL RECIEN NACIDO

Los estudios ecográficos de flujos y los electrocardiográficos mostraron en todos los casos, bloqueo auriculo ventricular de tercer grado, sin malformación cardiaca y con persistencia del conducto arterioso. En las radiografias de torax se observo cardiomegalia moderada, por lo que en todos los casos se coloco un marcapasos intracavitario, aun sin presentar síntomas y en la etapa neonatal se realizo intervención quirúrgica para colocar un marcapasos epicardico permanente y ligadura del conducto arterioso.

A las 48hs de la extubacion uno de los neonatos presento episodios repetidos de cianosis con mala perfusión periférica con neumotórax derecho, acidosis metabolica severa, anuria y paro cardiaco, falleciendo ese mismo dia. El estudio necropsico solo mostro la malformación congénita del ductus y lesion del sistema de conducción cardiaco. Los otros dos recién nacidos registraron buena respuesta al manejo y fueron dados de alta a la semana, sin complicaciones.

CONCLUSIONES

La fisiopatología del bloqueo cardiaco y la enfermedad del tejido conectivo se ha demostrado por la presencia de anticuerpos maternos del tipo IgG, anti SSA y Anti SSB que atraviesan la placenta. Luego de rebasar el tejido trofoblastico desencadenan una respuesta inflamatoria en el tejido cardiaco fetal, con el consecuente daño en el area de conducción eléctrica. Litsey (5) examino la auricula derecha y encontró un deposito difuso para la IgG e IgA en el epicardio, mientras que Taylor (9) describió IgG e IgM citoplasmáticas y complementos en multiples areas del epicardio. Lee (4) reporto depósitos de IgG en distintas zonas del corazón.

Es concebible que la activación del complemento y/o la citotoxicidad mediada por los anticuerpos sean los responsables del mecanismo patogénico de las lesiones del lupus neonatal, cuya mitad son dérmicas, mientras que la otra mitad son bloqueo cardiaco; sin embargo, un 10% de ellos presentan afectaciones mixtas. Se registran otras a patologías relacionadas, tales como, trombocitopenia y enfermedades hepáticas.

Los casos que presentan afectación cardiaca suelen tener lesión del nódulo sinusal, registrable desde las 8 semanas de gestación; en cambio los que presentan específicamente bloqueo cardiaco pueden registrar bradicardia, aunque algunos suelen mostrar frecuencia cardiaca normal hasta varias horas después del nacimiento. La razón de estas variantes es porque el daño inmunológico puede ocurrir en época temprana del embarazo u ocurrir tardíamente. (3)

Hasta ahora solo se han descrito los receptores Fc para IgG. Sin embargo las subclases IgG1 e IgG3 ligan mas ávidamente al receptor, mientras que IgG2 se une a IgG4 en un grado menor. Sin duda, esto origina controversia no solo en la intensidad de la afectación, sino en la época en que el transporte empieza, aceptándose que la lesión fetal es baja en el primer trimestre y recién a la mitad del embarazo los niveles se incrementan hasta 400mgr/dl, llegando a 800 mgr/dl a las 32 semanas. Hay que observar que los anticuerpos IgM e IgA no cruzan efectivamente la placenta. (11)

Veille y cols. (10) describen dos casos de bloqueo cardiaco congénito a las 20 y 24 semanas de gestación. Mientras que el caso del reporte actual se diagnostico a las 24 semanas y su examen histopatológico mostro cicatrizacion por fibrosis del sistema de conducción. Tambien se han descrito calcificaciones del nóduloatrioventricular y sinoatrial, (8). Asi como, fibroelastosis endocardica e infiltración de células linfáticas en el miocardio. (7).

El diagnostico del bloqueo cardiaco congénito debe pensarse cuando se detecta mediante ultrasonidos fetal un ritmo cardiaco lento, lo cual debe comprobarse con doppler y modo M al observar que las aurículas laten a ritmo distinto que los ventrículos. Entre los soportes para el

diagnostico, con frecuencia las madres que tienen hijos que generan lupus neonatal presentan HLA-Bb, DR3 positivo.

Respecto al tratamiento durante el embarazo, la plasmaferesis y la corticoterapia con dexametasona son tratamiento no corroborados. Si bien, no hay reversión de los bloqueos cardiacos congénitos, se observan resolución de efusiones pleuropericardicas o derrames ascíticos ocasionado por el componente inflamatorio de este síndrome.

La cesarea es la mejor forma de terminar el embarazo. Veille (10) describe un caso de resolución por via vaginal a las 41 semanas en una madre afectada por Síndrome de Sjogren. Sin duda la interaccion de un equipo perinatal multidisciplinario serian el mejor soporte para la madre y el recién nacido en estos casos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Aylward A.: Congenital heart block associated to Sjogren Syndrome. *Internat. J. Med.* (1928) 87:56
 - 2.-Bierman F.Z., Baxi L., Jaffe L.: Fetal hydrops and congenital complete heart block response to maternal steroids. *J. Pediatr.* (2008) 112:646
 - 3.-Buyon J.P. , Winchester R.: Congenital complete heart block. A human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthr Rheum.* (2009) 3:809
 - 4.- Lee H, Shor v.: Maternal immunological disease associated to cardiac fetal anomalies. *N.England J. Med.* (2007) 59:85
 - 5.-Litsey H., Peters J.: Fetal heart anomalies related to immunological maternal syndrome. *Amer.J. Internal Med.* (2009) 37:646
 - 6.-McCustion M., Schoch L.: Transplacental maternal antibodies associated to neonatal lupus. *Mass.J.Med.* (1954) 65:327
 - 7.-Scopelits E., Blundo J.J., Alspaugh h M.A.: Anti SS-A antibody and other antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* (2010) 97:287
 - 8.-Singsen B.H., Akhcer J.C., Weinstein M.M. Congenital complete heart block and SSA antibodies. Obstetric implications. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* (2005) 235:655
 - 9.- Taylor P.V. Scott J.J. Garlis M.M., Brown A.: Maternal antibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N.Engl. J.Med.* (1986) 315:667
 - 10.-Veille J.C, Sunderland C., Bennett A.M. : Complete heart block in a fetus associated with maternal Sjogren Syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* (1986) 151:660
 - 11.-Wallgreen A., Agoria M.: Congenital heart block associated to maternal immunological diseases. *New York Medical J.* (1960) 139:47
-

RECURRENCIA DE ARTROGRIPOSIS MÚLTIPLE CONGÉNITA EN UNA PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS

Prof. Dra. Liliana Voto

Directora de Servicio Obstetricia. Hospital Fernandez
Profesora Titular Departamento de Obstetricia y Ginecología
Secretaria de Relaciones Internacionales
Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es un desorden autoinmune caracterizado por debilidad de la musculatura esquelética, causada por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina (ACRA) en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. La prevalencia reportada de esta patología varía entre 1,5 a 7 por cada 10.000 personas, siendo mujeres el 65 al 70 % de los individuos afectados. Si bien puede presentarse a cualquier edad, registra un primer pico de incidencia alrededor de la tercera década de la vida, en el que afecta principalmente a las mujeres y un segundo incremento entre la sexta y séptima décadas, en el que la padecen principalmente varones.

El curso de la MG durante el embarazo es impredecible. En una tercera parte de las embarazadas se observa un empeoramiento de los síntomas; si bien puede ocurrir en cualquier momento del embarazo, es más frecuente que se presente en el primer trimestre y en el primer mes de puerperio. La evolución de la enfermedad durante una gestación determinada tampoco predice lo que ocurrirá en futuros embarazos, ya que la enfermedad no modifica su curso por la gestación.

Por otra parte, la repercusión de la MG sobre el embarazo es en general, escasa. No se asocia a mayor incidencia de aborto, restricción del crecimiento intrauterino o mayor tasa de prematuridad, aunque sí, a un incremento de la ruptura prematura de membranas. Existe una forma neonatal transitoria de MG en hijos de mujeres afectadas, producto del pasaje transplacentario de anticuerpos (ACRA) que reaccionan con los receptores nicotínicos del recién nacido. Solo el 10 al 15% de los recién nacidos que presentan estos anticuerpos tendrán síntomas de miastenia durante las primeras horas o días de vida (hipotonía, llanto débil, dificultad respiratoria, etc). Los síntomas desaparecen espontáneamente entre la primera y tercera semanas de vida. En algunos casos pueden requerir soporte respiratorio y/o farmacológico con piridostigmina. No es posible prevenir la ocurrencia o anticipar la gravedad de la miastenia neonatal dado que no guarda relación con la severidad de la afectación materna ni con el título de anticuerpos. Es posible incluso observarla en recién nacidos de madres con MG seronegativas.

La artrogriposis múltiple congénita (AMC) se caracteriza por la presencia de contracturas de 2 o más articulaciones mayores, provocadas por la inmovilidad fetal prolongada. Existen dos síndromes miasténicos fetales que cursan con AMC: mutaciones del gen CHRNG que codifica para

la subunidad γ del receptor de acetilcolina, y el pasaje transplacentario de anticuerpos maternos contra esa subunidad. Ambas situaciones determinan en el feto una hipokinesia/ akinesia que a su vez determina el desarrollo intraútero de múltiples contracturas congénitas. Esta condición puede determinar la muerte fetal intrauterina o neonatal por hipoplasia pulmonar y suele asociarse a polihidramnios.

El receptor nicotínico de acetilcolina está formado por 5 subunidades. Las dos subunidades α , la β y la δ están siempre presentes. La quinta subunidad es la γ que está presente en el feto hasta aproximadamente la semana 33, para ser reemplazada por la subunidad ϵ , constituyendo así la forma definitiva del receptor. La subunidad γ no sólo es importante para la traducción de la señal neuromuscular, sino también para la organogénesis neuromuscular.

El síndrome de Escobar es una forma de artrogriposis múltiple congénita de carácter autosómico recesivo, que se caracteriza por múltiples contracturas y escoliosis. También puede presentar distress respiratorio neonatal, corta estatura, implantación baja de las orejas, dismorfias faciales, criptorquidia en varones e inclusive muerte fetal intrauterina. Se han identificado varias mutaciones del gen que codifica para la subunidad γ del receptor nicotínico en estos pacientes. Esto explica el paralelismo entre este síndrome, con los signos y síntomas de fetos con artrogriposis, por pasaje transplacentario de anticuerpos maternos contra la subunidad γ . El objetivo de este trabajo es la presentación del caso de una paciente con MG que presentó AMC en tres embarazos sucesivos.

REPORTE DEL CASO

Paciente de 26 años de edad al momento de su último embarazo, tenía diagnóstico de miastenia gravis desde los 15 años. Se detectaron anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina por radioinmunoensayo, perteneciendo por la tanto al subtipo ACRA +. Recibía como medicación habitual deltisona y piridostigmina. Su primer embarazo a los 18 años concluyó a las 34 semanas por cesárea. El recién nacido pesó 1400 g, presentó AMC y falleció a los 2 meses de vida por insuficiencia respiratoria. El control prenatal fue iniciado en forma tardía, y el daño fetal ya se había establecido. En su segundo embarazo, dos años después, consulta en forma tardía, confirmándose nuevamente compromiso fetal al momento de la primera consulta. La gestación finalizó a las 32 semanas; el recién nacido de 1200g, falleció a las 6 horas de vida. En el año 2009 concurre a nuestro servicio cursando un embarazo de 17 semanas. Al momento de la primera consulta el feto presentaba signos ecográficos de afectación: ausencia de movimientos fetales, hiperextensión de miembros e hipoplasia pulmonar. La paciente es internada en 4 oportunidades en el transcurso de la gestación con el objetivo de realizar tratamiento inmunomodulador. Esta terapéutica no había sido intentada en sus dos gestaciones previas. Durante la primera internación a las 17 semanas realizó 5 pulsos de gamaglobulina, sin respuesta objetivable.

Durante la segunda internación a las 21 semanas repite 5 ciclos de gamaglobulina. A pesar del tratamiento, los signos ecográficos de compromiso fetal persisten y se descubren otros tales como: retrognatía, polihidramnios, pie bot bilateral, desviación cubital de manos, edema generalizado.

En la semana 26 se interna por tercera vez para realizar plasmaféresis durante 3 días consecutivos. Tampoco se obtiene ninguna respuesta con esta terapéutica. Se programa la terminación del embarazo en la semana 33 por vía abdominal. Se produce el óbito fetal intraútero el día previo a la cesárea electiva. El feto presentó los signos de compromiso descritos en las ecografías. (Figuras 1 y 2) ⇨



La AMC puede presentarse en pacientes sin antecedentes ni síntomas clínicos de miastenia gravis. Por este motivo, en todo embarazo en el que se constata clínica o ecográficamente signos de hipo o akinesia fetal debe realizarse dosaje de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en la madre. Los anticuerpos dirigidos contra la subunidad γ del receptor no afectarán a la madre pero sí al feto. Por otra parte, en pacientes con miastenia se debe realizar un estricto control ultrasonográfico y clínico de los movimientos fetales independientemente de su grado de afectación clínica y de su título de anticuerpos. Frente al diagnóstico de hipokinesia fetal debe considerarse iniciar tratamiento con inmunomoduladores. En pacientes con artrogriposis y antecedentes de AMC en embarazos previos, se sugiere mayoritariamente el tratamiento inmunomodulador preconcepcional con azatioprina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gucev ZS., Jordanova N.P., Dumalovska G, Stomnaroska O., Zafirovski G., Tasic V. Arthrogryposis multiplex congenital in a three year old boy: differential diagnosis with distal arthrogryposis: a case report. *Cases Journal*,(2009):2:9403.
2. Hoffmann K., Müller J.S., Stricker S., Megarbane A., Rajab A., Lindner T.H., et al. Escobar Syndrome Is a Prenatal Myasthenia Caused by Disruption of the Acetylcholine Receptor Fetal γ Subunit. *Am. J. Hum. Genet.* 79: 303–312.
3. Thanvi, B, Lo TCN: Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* (2004):80:690–700.
4. Ferrero S., Pretta S., Nicoletti A.M., Petrera P., Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biology* (2005):121:129–138.
5. Dalton P, Clover L., Wallerstein R., Stewart H., Genzel-Boroviczeny O., Angela D., Vincent A.: Fetal arthrogryposis and maternal serum antibodies. *Neuromuscular Disorders* (2006):16:481–491

CAPITULO VI

**PATOLOGIAS MATERNAS,
PROGRAMACIÓN FETAL Y
DESARROLLO INFANTIL**

EL SISTEMA INMUNE EN LA GESTACIÓN NORMAL Y EN LA PREECLAMPSIA

Dra. Lay Salazar Torres¹

Dr. Fernando Ávila Stagg²

Dra. Eliana Robles³

Dr. Dalton Ávila G.⁴

Dr. Samuel Karchmer⁵

1 Médica. Especialista en Inmun. Invest. Agreg., Prof. Asist. Univ. Ciencias Méd. Villa Clara. Cuba

2 Médico. Especialista en Investigación y Área Editorial. Guayaquil. Ecuador

3 Médico. Especialista en Ginecoobstetricia y Perinatología. Hospital de la Mujer. Guayaquil. Ecuador

4 Médico. Especialista en Ginecoobstetricia y Perinatología. Profesor de Investigación. Guayaquil, Ecuador

5 Médico. Especialista en Ginecoobstetricia. Director Posgrado Obstetricia. Univ. Nac. Autón. Méx. México

INTRODUCCIÓN

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

Las barreras físico-químicas constituyen la primera línea de defensa de la inmunidad innata. Si se vence esta primera línea, entonces entran en función diversos mecanismos inespecíficos de la respuesta inmune innata como son: fagocitosis, inflamación, proteínas de fase aguda, sistema del complemento, células NK y células dendríticas. Las células NK son linfocitos efectores que actúan produciendo citoquinas y quimocinas. El sistema del complemento está compuesto por un grupo de proteínas cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de los antígenos extraños. La inmunidad innata actúa organizadamente hasta la activación de la inmunidad adaptativa (1-3).

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

Las células CD4+ se diferencian en dos subgrupos de células efectoras (Th1 y Th2). La principal citoquina producida por la Th1 es el IFN γ y mientras que las células Th2 producen interleuquina (IL) -4 e IL-5. Las células Th1 y Th2 se desarrollan del mismo precursor el Th0 CD4+, y el patrón de diferenciación es determinado por los estímulos presentes localmente durante la fase temprana del inicio de la respuesta inmune. Los estímulos incluyen la presencia de IL-12 (producto de las células Th1) y la IL-4 (producto de las células Th2), pero la presencia de otras citoquinas y hormonas, particularmente estrógeno, progesterona y esteroides, influyen sobre el patrón de diferenciación de las células T (1, 4, 5).

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

La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico, ya que mientras el sistema inmune mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, mecanismos de tolerancia local y periférica previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales de origen paterno lo que pudiera provocar el rechazo del feto. La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural por el cual el sistema inmunológico materno no inicia una respuesta contra el antígeno semialogénico representado por el feto; se ha observado que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal generan una condición que permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie (6, 7).

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

En cada uno de los pasos, las células y mecanismos inmunológicos desempeñan un papel esen-

cial, siendo la fagocitosis la función de naturaleza inmunológica innata que primero participa en la relación materno-embionaria. El cambio celular del micro-ambiente inmunológico está regulado, entre otros factores, por el estradiol, la progesterona y el sistema inmune. Se han elaborado hipótesis de que la actividad fagocítica, complemento y la función de NKs, entre otras, garantiza la protección local en la interfase materno-fetal, mientras que las respuestas del sistema inmune adaptativo (activación de células T y B) generan la condición de tolerancia inmunológica sistémica para evitar el rechazo del feto. Diversos estudios demuestran que el embarazo modifica el sistema inmune y en este proceso intervienen múltiples factores que modulan la respuesta inmune innata y adaptativa de la madre (7, 8).

Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas, producción de metabolitos del oxígeno (óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros), quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos. En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación, entre otras. Al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina 2,3-dioxigenasa, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células T maternas (8).

El patrón de citoquinas no es constante durante todo el embarazo, las citoquinas varían dependiendo el momento del embarazo en que se determinen, manteniéndose un patrón Th2 durante el primer trimestre periodo en el cual se lleva a cabo la implantación del producto, formación de la placenta. Al final del tercer trimestre predomina un patrón de citoquinas tipo Th1, algunos autores han considerado que este cambio en el perfil de citoquinas a un ambiente inflamatorio es necesario para el inicio del parto. Para la evolución normal de un embarazo debe existir un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas para generar un ambiente viable para el desarrollo del producto. Actualmente se ha establecido que existe un balance de las citoquinas Th1/Th2, el cual es regulado entre otros factores por los niveles hormonales, la pérdida de este equilibrio se asocia con la pérdida fetal, desarrollo de preeclampsia, entre otros problemas (8-10).

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

Los linfocitos T más estudiados en el embarazo son los linfocitos T reguladores, se les ha pro-

puesto como moduladores de la respuesta inmunológica de la madre. Durante el embarazo el 20% de los linfocitos en el útero son células T maternas y alrededor de un 1% son T reguladoras. En mujeres con preeclampsia se ha demostrado que existe una disminución en los niveles de células T reguladoras. Durante el 1er trimestre existe una disminución en los niveles de células B (CD19+) y un aumento de los linfocitos T (CD4+) y para finales del 3er trimestre ambas subpoblaciones de linfocitos están disminuidas en sangre periférica (4, 7, 8).

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

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

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pre términos y bajo peso al nacer en la que el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control. Es una de las complicaciones médicas más frecuentes (7-15%), que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materna-fetal y la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones y es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la hipertensión en la mujer no embarazada (12-17). La asociación entre la hipertensión materna y sepsis neonatal ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en el recién nacido de madres hipertensas (18-20).

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

DESARROLLO

Para comprender mejor la fisiopatología de la preeclampsia, se han estudiado diferentes teorías sobre su etiología, encontrándose dentro de las más difundidas, la intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno o mala adaptación inmunológica, el desequilibrio angiogénico, el estado de estrés oxidativo placentario, el papel del óxido nítrico y liberación de radicales libres del oxígeno, el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, la

disfunción endotelial y el proceso inflamatorio sistémico, la perturbación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la susceptibilidad genética, entre otras (12, 14, 15, 21).

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

Durante el embarazo se espera que tanto el sistema inmune de la madre como el del feto reconozcan la presencia de células alogénicas del otro. Sin embargo, la aceptación del aloinjerto fetal por la madre es diferente al rechazo típico observado en el injerto de órganos. Por lo tanto, se deben considerar los posibles factores inmunológicos de la preeclampsia en dos grandes términos: como el sistema inmune de la madre permite una relación simbiótica con la unidad fetoplacentaria y si esta simbiosis puede estar alterada en una forma específica en la preeclampsia. Durante la placentación, las células natural killer (NK), linfocitos del sistema inmune innato, juegan un papel importante en la decidua, pues producen una parte importante de la respuesta inflamatoria decidual. Las células NK deciduales son un sub-tipo especializado de células NK presentes antes de la concepción, en el endometrio de la fase lútea. Parece que ellas facilitan la placentación al secretar citoquinas que promueven la infiltración de las arterias espirales por el trofoblasto invasor. Esta respuesta inflamatoria local es un hecho importante de la placentación y ocurre temprano en el embarazo (6, 7, 21).

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

Además, se ha sugerido que una respuesta inflamatoria materna excesiva, quizás dirigida contra

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

Alteraciones en el sistema inmune de la gestante con preeclampsia

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

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

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

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

contribuir a la arteriopatía necrosante de esta enfermedad (6-9, 11).

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

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

En oposición al estado fisiológico de vasodilatación de la gestación normal, la preeclampsia constituye un fenómeno de vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación anormal de la coagulación. Esta situación se produce esencialmente por una disfunción generalizada del endotelio vascular. El endotelio pierde, en la preeclampsia, sus funciones de regulación del tono vascular, anticoagulación y contención del compartimento líquido. La isquemia placentaria conduce a la elevación anormal de factores plasmáticos que finalmente conducirán a la disfunción endotelial (alteración funcional y anatómica) del endotelio vascular. Importantes evidencias epidemiológicas y bioquímicas sugieren que una anormal activación inmunológica se halla implicada tanto en la insuficiente implantación placentaria como en la inducción de la alteración endotelial. En la secuencia de acontecimientos, esta hiperactivación inmunológica se acompaña de la generación de radicales libres y por tanto de estrés oxidativo, que se transmite de forma sistémica a través de la circulación de lípidos oxidados, o lipoperóxidos (6-12).

Expresión del HLA en la placenta

El human leukocyte antigen (HLA) es un conjunto de genes implicados tanto en el reconocimiento inmunológico como en la señalización entre células del sistema inmunitario. Las moléculas del MHC-Cl están expresadas en la superficie de cada célula nucleada. Recientes estudios han demostrado que las células del trofoblasto no expresan antígenos I o II clásicos de histocompatibilidad A, B, DR, DQ o DP, pero expresan moléculas HLA clase I no clásicas como HLA-C, HLA-E y HLA-G. Amniocitos, células del citotrofoblasto extraveloso, células endoteliales del corión y algunos timocitos expresan moléculas HLA-G y se cree que esta condición modula el desarrollo de la respuesta inmune in situ, ya que se ha reportado que la expresión de HLA-G disminuye la actividad de células NK y de linfocitos T citotóxicos, a través de los receptores KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors por sus siglas en inglés). Los KIR envían señales inhibitorias a las células NK uterinas y se unen a moléculas del MHC Ia e Ib en trofoblasto bloqueando la citotoxicidad por NKs y contribuyendo de esta manera con el desarrollo de la tolerancia inmunológica. Además, se ha reportado la presencia de moléculas solubles de HLA-G1 inmunosupresoras, éstas inducen la apoptosis de las células T CD8 activados y modulan la proliferación de células T CD4 7.

Base inmunológica de la placentación anormal en la preeclampsia

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

La exposición a antígenos trofoblásticos se halla reducida en la preeclampsia

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

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre al conceptus fetal. La unidad feto placentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y que se supone sean los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la preeclampsia, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo. Durante el primer embarazo se pondría en marcha todo este mecanismo inmunológico y surgiría la preeclampsia pero, a la vez, también se desarrollaría el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evitará que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y

aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere ésta (7).

Las citoquinas pro-inflamatorias constituyen potentes activadores del endotelio vascular. La interfase materno-fetal en la preeclampsia produce citoquinas de forma anormal. Se ha demostrado un incremento significativo de IL-2, de TNF, y receptor de IL-2 (IL-2R), citoquinas pro-inflamatorias y con demostrados efectos deletéreos para el trofoblasto, desde el primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia. La concentración y expresión mRNA de TNF se hallan también elevadas en tejido placentario de mujeres con la enfermedad. Por el contrario, los niveles séricos de GM-CSF, citoquina protectora, se hallan reducidos, tanto a las 15 semanas como en el momento del debut de la enfermedad en el mismo grupo de mujeres (10, 11).

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

En las mujeres con preeclampsia, se han encontrado niveles séricos elevados de citoquinas pro-inflamatorias y quimioquinas, cuya principal fuente se considera sea la placenta; entre estas se encuentra la IL-8, cuyo efecto sobre el endotelio aumenta la expresión de moléculas de adhesión del tipo ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo 1), lo que aumenta la migración de células del sistema inmune hacia estas moléculas de adhesión, favoreciendo la lesión endotelial. Por lo anterior, se considera que cuando existe un desbalance de citoquinas maternas proinflamatorias, reguladoras y quimioquinas como la IL-8 presentes en un embarazo normal, pueden desencadenarse los efectos aumentados en cuanto a la respuesta inflamatoria que finalmente conducen a la preeclampsia. Otras citoquinas proinflamatorias son la interleuquina 6 (IL-6) y el TNF- α , así como también factores anti-angiogénicos como el receptor soluble del VEGF (sFlt-1 o sVEGFR1) y la endogлина soluble. (23-25) Las citoquinas parecen actuar como efectores inmunológicos en los procesos de formación de la placa arterosclerótica, una lesión que en su forma aguda se observa característicamente en los vasos deciduales de la preeclampsia, e inducen también resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Las acciones de las citoquinas en concentraciones elevadas facilitan otras alteraciones características de la preeclampsia, como la hiperactivación granulocitaria y, finalmente, los mecanismos de potenciación indirecta del estrés oxidativo, representando un ejemplo de hiperactivación vascular por generación masiva y aguda de lipoperóxidos (10).

Una variante grave de la preeclampsia es el síndrome de HELLP. Debido a que el síndrome de HELLP parece ser una forma atípica de la preeclampsia, este también podría ser el resultado de una alteración de la inmunidad. Se ha demostrado el incremento en el plasma de las pacientes con preeclampsia / síndrome de HELLP de los niveles de anafilotoxinas, C3a y C5A comparado con los controles. La disminución de la actividad de las células T y B y la alteración de los monocitos para manipular los patógenos intracelulares han sido reportadas por un grupo de investigadores en embarazos complicados con síndrome de HELLP. Esta disfunción inmune antecede de 7 a 14 días al diagnóstico de laboratorio del síndrome. También se encuentran anticuerpos antiplaquetarios en un pequeño número de pacientes, la observación de destrucción periférica de las plaquetas y la posibilidad de una transferencia pasiva hacia el feto. La trombocitopenia fetal y la anemia hemolítica microangiopática que se presentan en las pacientes con síndrome de HELLP son muy similares a la observada en otras enfermedades autoinmunes (26, 27).

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

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

Papel de los factores de riesgo

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

Los factores de riesgo de preeclampsia han sido clasificados o divididos de diferente manera por varios autores. Una clasificación actualizada los divide en maternos (preconcepcionales y relacionados con la gestación en curso) y medioambientales. Dentro de los maternos preconcepcionales están: edad materna menor de 20 y mayor de 35 años, raza negra, historia personal de preeclampsia (en embarazos anteriores), presencia de algunas enfermedades crónicas: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, enfermedad renal,

neurofibromatosis, síndrome antifosfolípido primario (anticuerpos antifosfolípidos) y otras enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido secundario), trombofilias y dislipidemia. Relacionados con la gestación en curso: primigravidez o embarazo de un nuevo compañero sexual, sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios), embarazo molar en nuli-para. Dentro de los ambientales están: malnutrición por defecto o por exceso, escasa ingesta de calcio previa y durante la gestación, hipomagnesemia, deficiencias de zinc y selenio, alcoholismo durante el embarazo, bajo nivel socioeconómico, cuidados prenatales deficientes, estrés crónico (22).

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

En las mujeres jóvenes (menores de 20 años) se plantean teorías hereditarias e inmunológicas del desarrollo de la hipertensión en el embarazo, que se interpreta fundamentalmente por una mayor resistencia del músculo uterino y una deficiente adaptación del árbol vascular a las necesidades que impone la gestación. Una gran cantidad de autores plantean que en las embarazadas que transcurren en los extremos de la edad reproductiva, aumenta la frecuencia de bajo peso al nacer. Varios estudios encontraron un predominio en madres menores de 20 años y otros presentaron un índice de bajo peso mayor en las edades mayores a 35 años. Los riesgos de salud de la madre y del hijo aumentan cuando la primera es una adolescente o tiene más de 35 años, debido a que las condiciones biopsicosociales existentes repercuten en mayor cuantía y existe una incidencia más alta de gestosis, pseudogestosis e intervenciones obstétricas. Al mismo tiempo a las adolescentes se les asocia su inmadurez biológica-emocional que determina que sus órganos reproductores no hayan llegado todavía a su pleno crecimiento y maduración (34-42). Para las madres añosas se reportan nacimientos de bajo peso con la peor calidad (peso menor de 1 500 g) debido a que se les asocian varios factores de riesgo que pueden tener carácter biológico, psicológico, social y ambiental, y pueden influenciarse entre ellos. La hipertensión se explica por los daños ya crónicos del sistema vascular que sufre desgastes a causa de la edad con la consecuente esclerosis que compromete el aporte sanguíneo adecuado a un nuevo embarazo, establece una insuficiencia circulatoria con isquemia útero placentaria. Además el endometrio ya no se encuentra en las condiciones de cuando eran más jóvenes o se encuentran expuestas a tensiones laborales muy fuertes que afectan tanto a ella como su producto. Para algunos autores

las edades extremas constituyen uno de los principales factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, y se ha informado que en estos casos el riesgo de padecer una preeclampsia se duplica (42-53).

Algunos investigadores han confirmado la asociación de los trastornos hipertensivos con el parto pretérmino debido a la decisión obstétrica de interrumpir el embarazo por esa causa. Toda gestante con alguna forma de hipertensión arterial durante el embarazo está predispuesta a tener un parto distócico. Por cada 10 gestantes hipertensas 9 terminarán su embarazo por vía cesárea. La frecuencia de la cesárea es significativamente mayor en las pacientes hipertensas que en la población general. Ello guarda relación con la frecuencia relativamente alta con que se presentan complicaciones que requieren esta intervención, para preservar la integridad de la madre y su producto, y dar por terminadas las angustias de la madre y el sufrimiento del feto. Sin embargo todos los investigadores abogan por el parto transpelviano y dejar la cesárea para las embarazadas que presentan alguna complicación (41, 44,45, 50-56).

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

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

CONCLUSIONES

La gestación es una condición fisiológica compleja que compromete todos los sistemas orgánicos. Entre los cambios fisiológicos más relevantes están la modificación de los patrones endócrinos del ciclo reproductivo de la mujer, la modificación del patrón metabólico, las adaptaciones hemodinámicas y cardiovasculares, la respuesta inflamatoria sistémica controlada y la regulación del sistema inmune. La preeclampsia emerge en la gestación como una alteración de la adaptación de la respuesta inmune materna a los antígenos paternos extraños presentes en las células del trofoblasto placentario. En esta sentido, la respuesta de la gestante a la placenta se

vuelve sistémica y compromete así todos los órganos de la mujer, entre los cuales el endotelio es el principal.

La inmunología del embarazo es un campo de estudio en el que se incluyen los procesos biológicos que transcurren desde la implantación del óvulo fecundado hasta el momento perinatal posterior al parto. Hay una serie de mecanismos inmunológicos involucrados en la interfase materno-fetal, que en conjunto participan en el sostén, desarrollo y evolución de un embarazo exitoso y que no es solamente uno el indispensable para generar el estado de tolerancia inmunológica en la gestación.

Por medio del conocimiento de la inmunología del embarazo normal y en la preeclampsia, es posible llegar a entender los procesos de adaptación de la respuesta inmunológica y así desarrollar alternativas para la manipulación de la respuesta inmune. La gestación constituye de por sí un acontecimiento de equilibrio inmunológico, puesto que un amplio repertorio de estrategias de evasión del sistema inmune (mecanismos que participan en la tolerancia inmunológica) contribuye a la sobrevivencia del feto durante la gestación.

En la preeclampsia, denominada también enfermedad de las teorías, se sugiere que parece existir una base genética e inmunológica, pero la mayoría de los investigadores dan mucha importancia en su etiología a las alteraciones de los procesos inmunológicos, planteándose como un estado de hiperactivación inmunitaria. La inmunología participa en la alteración de la implantación placentaria y en la alteración de los factores circulantes con capacidad de hiperactivar el endotelio. La hipoxia-isquemia trofoblástica se uniría a la activación inmunológica local en la génesis de la implantación anormal placentaria. La generalización de la hiperactivación inmunitaria local, mediatizada principalmente por citoquinas y la anormal generación local de lípidos oxidados que transmitirían el estrés oxidativo a nivel generalizado, forman parte de los mecanismos fisiológicos de activación endotelial.

La preeclampsia es una enfermedad del primer embarazo, o sea, hay un incremento en la incidencia en las primigestas, de manera que la nuliparidad es un factor de riesgo importante para la aparición de la enfermedad en el 75 % de los casos, fundamentado en la respuesta inmunitaria aberrante que existe en estas pacientes; además se asocia con algunos síndromes o trastornos como: diabetes mellitus, desórdenes autoinmunes, obesidad y predisposición genética para desarrollar la enfermedad. Es importante identificar y modificar el riesgo existente antes del embarazo (consulta preconcepcional), con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles.

Tratar los signos de riesgo en la madre y el producto de la concepción antes de haber llegado a una condición crítica es el mayor contribuyente para evitar la presencia y las consecuencias ominosas de esta patología hipertensiva, puesto que tratar las complicaciones de la hipertensión gestacional en la madre y el producto de la concepción es haber llegado tarde. Los problemas que afectan la gestación exigen un abordaje integral y multidisciplinario para garantizar el adecuado cuidado de la salud materna y fetal. Quizás la estrategia más importante para anticiparse a

los eventos catastróficos asociados con los trastornos hipertensivos, principalmente con la pre-eclampsia, sea la observación temprana, estricta, consciente y crítica del equipo de proveedores de salud materna, soportada en el análisis conjunto del laboratorio y la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular. Capítulo 1 Propiedades y consideraciones de la Respuesta Inmune. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición, 2011; p. 1-14.
 2. Delves P, Roitt I, Burton D y Martin S. ROITT INMUNOLOGIA. FUNDAMENTOS. Capítulo 1 Inmunidad innata. Editorial panamericana. Edición 11a, 2008, p. 1-20. Disponible en: www.roitt.com
 3. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular. Capítulo 4 Inmunidad innata. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 55-88.
 4. Delves P, Roitt I, Burton D y Martin S. ROITT INMUNOLOGIA. FUNDAMENTOS. Capítulo 2 Inmunidad Adquirida Específica. Editorial panamericana. Edición 11a, 2008, p.21-36. Disponible en: www.roitt.com.
 5. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular. Capítulo 12 Mecanismos Efectores de la Inmunidad Humoral. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 269-292.
 6. Arias M. E., Villegas J. Avances en Inmunidad Gestacional. Temuco. Chile. Int. J. Morphol. 2010;28(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071795022010000300009&script=sci_arttext.
 7. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cébulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. Perinatol Reprod Hum 2011; 25 (1): 39-45. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/inper>.
 8. Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Kuribreña JC, Soto Vega E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el Embarazo. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2011; 37(2):p. 277-287. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol37_2_11/gin17211.htm
 9. Álvarez Ponce V A, Alonso Uría R M, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia. 2014; 40(2):165-174. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid>
 10. Silvera Arenas L A, Menezes D, Arana Pino A, Lenzi H, Barrios de Surbarán C. Enfermedad hipertensiva específica del embarazo (preeclampsia): Estudio de la matriz extracelular (colágeno I y III, fibronectina). Revista Científica Salud Uninorte. 2012, 15(1). Disponible en: <http://scholar.google.com/cu/scholar?q=.Sistema+inmune+y+Preeclampsia>
 11. Díaz-Yamal I, Ruiz-Wagner C. Papel de la inmunología en la endocrinología ginecológica. Revisión de la Literatura. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2009, 60(4):348-356. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=5&sid=c6056051>
 12. Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. Williams obstetricia. 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 2006; p 647-92.
-

13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consenso de Procederes diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010.
14. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. Obstetricia. 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
15. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. Obstetricia y ginecología. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 82-94.
16. Di Marco I, Basualdo MN, Di Pietrantonio E, Paladino S, Ingilde M, Domergue G, et al. Guía de práctica clínica: estados hipertensivos del embarazo 2010. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá. 2011; 30(1):70-93.
17. Anuario Estadístico de Salud 2012. Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2013 .p. 80.
18. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. Revista cubana de Obstetricia y Ginecología 2011; 37(4):489-501.
19. Asunción V, Alonso RM, Ballesté I, Muñiz M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. Revista Cubana Obstetricia y Ginecología 2011; 37(1): 24-9.
20. Salazar Torres L, Gómez Hernández T, Bequer Mendoza L, Heredia Ruiz D, Fernández Carballo D, Díaz Ruiz A. El bajo peso al nacer como consecuencia de la hipertensión inducida por el embarazo. Factores de riesgo. Rev Hospital Materno Infantil Ramón Sardá 2014; 1(33).
21. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010; 39:510-8.
22. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque endocrino-inmunológico. Parte I. Revista Cubana de Medicina General Integral 2007; 23(4). Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864
23. Estrada-Arcila L, Escobar-Hoyos J, Gómez-Giraldo L, Cadavid-Jaramillo A P, Gil-Villa A M. Expresión del fenotipo Duffy negativo en mujeres afrodescendientes y su relación con la preeclampsia. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2013; 39(4)442-450. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
24. Zarbock A, Bishop J, Muller H. Chemokine homeostasis vs. chemokine presentation during severe acute lung injury: the other side of the Duffy antigen receptor for chemokines. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2010; 298:L462-71.
25. Anselem O, Girard G, Stepanian A, Azria E, Mandelbrot L. Influence of ethnicity on the clinical and biologic expression of pre-eclampsia in the ECLAXIR study. Int J Gynaecol Obstet. 2011; 115:153-6.
26. Torres Cepeda D, Reyna Villasmil E, Briceño-Pérez C, Suarez Torres I, Cuevas González A. Síndrome de Hellp, En: Bienestar Fetal; EDUQUIL / Universidad de Guayaquil; 2014, pg 727-740
27. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. Rheumatology (Oxford). 2013; 52:1635-41.
28. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Santos-Bolívar J, et al. Dimetilarginina asimétrica y velocimetría doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas. En: Bienestar Fetal; EDUQUIL / Universidad de Guayaquil; 2014, pg 481-485.

-
29. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos Bolívar J, et al. Endostatina sérica y velocimetría doppler de las arterias uterinas en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas. En: Bienestar Fetal; EDUQUIL / Universidad de Guayaquil; 2014, pg 507-512.)
 30. Anathe CV, Basso O. Impact of Pregnancy Induced-Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality. *J Epidemiology* 2010; 21(3): 118-23.
 31. Bertoglia F P, Rivas P A, Navarrete R P, Castro M L, Acurio J J, Escudero O C, PhD. Resultados Clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII región de Chile. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 2010; 75(3):162-171.
 32. Mogollón-KS, Salcedo-Ramos F, Ramos-Clason E. Resultados materno perinatales de la preeclampsia lejos del término. Clínica de Maternidad Rafael Calvo. Cartagena, Colombia. *Rev Cienc Biomed.* 2011; 2(2):262-9.
 33. Pérez D, Alfonso JP. HTA en grupos especiales. En: Alfonso JP, editor. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010; p.252-3.
 34. Fajardo Luig R, Cruz Hernández J, Gómez Sosa E, Isla Valdés A, Hernández García P. Factores de riesgo de bajo peso al nacer, estudio de tres años en el municipio Centro Habana. *Rev Cubana Med Gen Integr [revista en internet]* 2008 [citado 8 enero 2015]; 24(4) [20 páginas]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v24n4/mgi07408.pdf>
 35. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. *Revista cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(4):489-501.
 36. Álvarez PonceI VA, Alonso Uría RM, Ballesté López I, Muñiz RizoI M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2010; 30(1)23-31. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n1/gin05111.pdf>
 37. Suárez JA, Gutiérrez M, Cabrera MR, Corrales A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia-eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2011; 37(2).
 38. Cunningham FG et al. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Williams Obstetricia. Editorial Ciencias Médicas 2007; p. 489-532.
 39. Álvarez Ponce VA, Alonso Uría RM, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. *Revista cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 40(2):165-174. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0138-600X2014000200004&lng=es&nrm=iso&tlng
 40. Marañón Cardonne T. Estudio de algunos factores de riesgo de la preeclampsia- eclampsia. Análisis multivariado. *Revista Electrónica de Portales Médicos [serie en Internet]* [citado 5 Ene 2015]; 10(2). Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1670/3/>
 41. Balestena Sánchez JM, Barrios Eriza M M, Balestena Justiniani A. Influencia de la hipertensión originada por el embarazo en el parto y el recién nacido. *Rev. Ciencias Médicas.* 2014; 18(1):24-32. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1561-31942014000100004&lng=es&
 42. Campo-Arias A, Ceballo GA, Herazo E. Prevalencia de patrón de comportamiento de riesgo para la salud sexual y reproductiva en estudiantes adolescentes. *Rev. Latino-Am. Enfermagem;* 18(2): [04 pantallas], 2010. Disponible en: www.eerp.usp.br/rlae.
 43. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia*. 1ra. edición. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
-

-
44. Sáez Cantero VC, Pérez Hernández MT. Perfil epidemiológico y perinatal de pacientes con preeclampsia. *Revista cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 40(2):155-164. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0138-600X20140002
 45. Sáez Cantero VC, Pérez Hernández MT, Agüero Alfonso G, González García H, Alfonso Dávila A. Resultados perinatales relacionados con los trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2012 [citado 23 Ene 2015]; 38(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol38_1_12/gin05112.htm
 46. Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Molina Hernández O, Alfonso Pestano AD, Rodríguez Pérez M. El bajo peso al nacer: comportamiento de algunos factores asociados. *Rev. Latin. Perinat.* 2014; 17 (1).
 47. Martínez Argudín XE, Duarte Duarte Y, Portales Gil E, Mirabal Martínez G. Factores maternos y bajo peso al nacer, Bahía Honda. 2011. Disponible en: <http://publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-1/V15n1/180510.html>
 48. Mederos Ávila ME, Casas Fernández JA, Ramos Borlot DM, Arañó Rodríguez M, Abellás La O AC. Algunos factores biosociales y obstétricos de la enfermedad hipertensiva gravídica en el Hospital de Chitungwiza (Zimbabwe). *MEDISAN [revista en internet]* 2010 [citado 8 enero 2015]; 14(6): [8 páginas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000600006&lng=es&nrm=iso
 49. Dekker GA, Shalem Y, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NAB, et al. Risk Factors for Preterm Birth in an International Prospective Cohort of Nulliparous Women. *Plos One.* 2012; 7(7):1-9.
 50. López JI, Lugones Botell M, Mantecón Echevarría SM, González Pérez C, Pérez Valdés-Dapenal D. Algunos factores de riesgo relacionados con el bajo peso al nacer. 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000100006.
 51. Vargas HVM, Acosta AG, Moreno EMA. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012 [citado 14 enero 2015]; 77(6):471-6. Disponible en: <http://www.revistasochog.cl/files/pdf/DOCUMENTOS029.pdf>
 52. Domínguez Domínguez, Inés. Estudio del bajo peso al nacer en Cayo Hueso. *Rev Haban Cienc Méd [revista en internet]* 2010 [citado 8 enero 2015]; 9(4):588-594. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2010000400019&lng=es&nrm=iso.
 53. Gala Vidal H, Crespo Mengana E, García Díaz RC, Bertrán Bahades J, Valón Rodríguez AO. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer en una comunidad venezolana. *MEDISAN [revista en internet]* 2010 [citado 8 enero 2015]; 14 (2): [11 páginas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000200011&lng=es&nrm=iso
 54. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia-eclampsia. La Habana: Editorial Ciencias médicas; 2006.
 55. CEPCMM-RJ. Comitê Estadual de Prevenção e Controle da Morte Materna e Perinatal do rio de Janeiro. Relatório Anual. Rio de Janeiro, 2012. Disponible en <http://www.slideshare.net/alerj/apresentao-do-comit-estadual-de-preveno-e-controle-da-mortalidade-materna-310512>
 56. Valdés Yong M, Hernández Núñez J. Factores de riesgo para preeclampsia. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2014, 43(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572014>.
-

57. Herrera Alcázar V. Atención Prenatal. En: Álvarez Sintés R. Temas de Medicina General Integral. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas 2008; p. 225-31.

COMPLICACIONES TIROIDEAS MATERNAS Y FETALES

Dr. Edgar Hernández-Andrade¹

Dr. Eleazar Soto²

Dr. Tinnakorn Chaiworapongsa³

1. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Wayne State University, Detroit, Mich. USA.

2. Director de Ultrasonido Obstétrico y Fetal . Mc Govern Medicine School. University of Texas. Houston

3. Departamento de Obstetricia y Ginecología Wayne University. Detroit.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones tiroideas son la segunda causa de complicaciones endocrinológicas durante el embarazo después de la diabetes. Todas las mujeres con historia de enfermedad tiroidea que planeen gestación o que estén embarazadas deben ser adecuadamente informadas de las posibles complicaciones y de los métodos de diagnóstico y tratamiento disponibles para mejorar el pronóstico perinatal. Toda mujer en estado de gestación debe ser informada sobre la importancia del tamizaje tiroideo neonatal y en caso necesario, del tratamiento para disminuir los riesgos de complicaciones neurológicas neonatales a largo plazo.

DESARROLLO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides inicia su desarrollo a partir del día 24 posterior a la fecundación, como un engrosamiento del endodermo en el piso de la faringe primitiva, el cual da lugar a la formación del divertículo tiroideo elongándose progresivamente hasta formar una estructura vesicular 1,2. Al final de la séptima semana de gestación la glándula tiroides se sitúa cerca del primordio laríngeo donde se divide en dos lóbulos definitivos con un estrecho istmo comunicante. La tiroides muestra hasta la novena semana de embarazo, el desarrollo de una masa compacta de células endodérmicas proliferativas, y a partir de la décima semana la formación de una red bien establecida de túbulos y cordones con paredes provenientes del mesodermo. En la semana 12^a, la zona periférica de los cordones forma los folículos tiroideos primitivos, que inician la secreción de proteínas no yodadas. Esta secreción produce espacios que van paulatinamente llenándose de tiroglobulina no yodada. El desarrollo posterior de la glándula involucra la formación de un rico plexo capilar, aumento en la captación de yodo y un incremento paulatino en la secreción de proteínas yodadas. (1)

PRODUCCIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS FETALES Y MATERNAS

Tanto la hormona liberadora de tirotropina (TRH) como la tirotropina (TSH) fetales se encuentran presentes desde la semana 8-10 de gestación. Los valores de TSH aumentan hasta la semana 28^a, precedidos de un pico entre la semana 16-18 asociado a un aumento en la captación de yodo por la tiroides fetal. (3) La elevación de TSH y TRH se relaciona a una mayor liberación de tiroxina fetal (T4F) y de la hormona transportadora de hormonas tiroideas (TBG) que ocurre entre la semana 20 a 30 del embarazo. TSH estimula la producción de tiroglobulina y tiroperoxidasa, la captación de yodo, y la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas son: 1) tetrayodotironina o tiroxina (T4) que es la forma madura y más abundante; 2) triyodotironina (T3) que corresponde a menos de la décima parte de T4 pero es 10-20 veces más

activa; y 3) diyodotironina (T2) la cual está presente en una menor cantidad y tiene un efecto fisiológico menor que las otras dos. (4) (Figura 1)

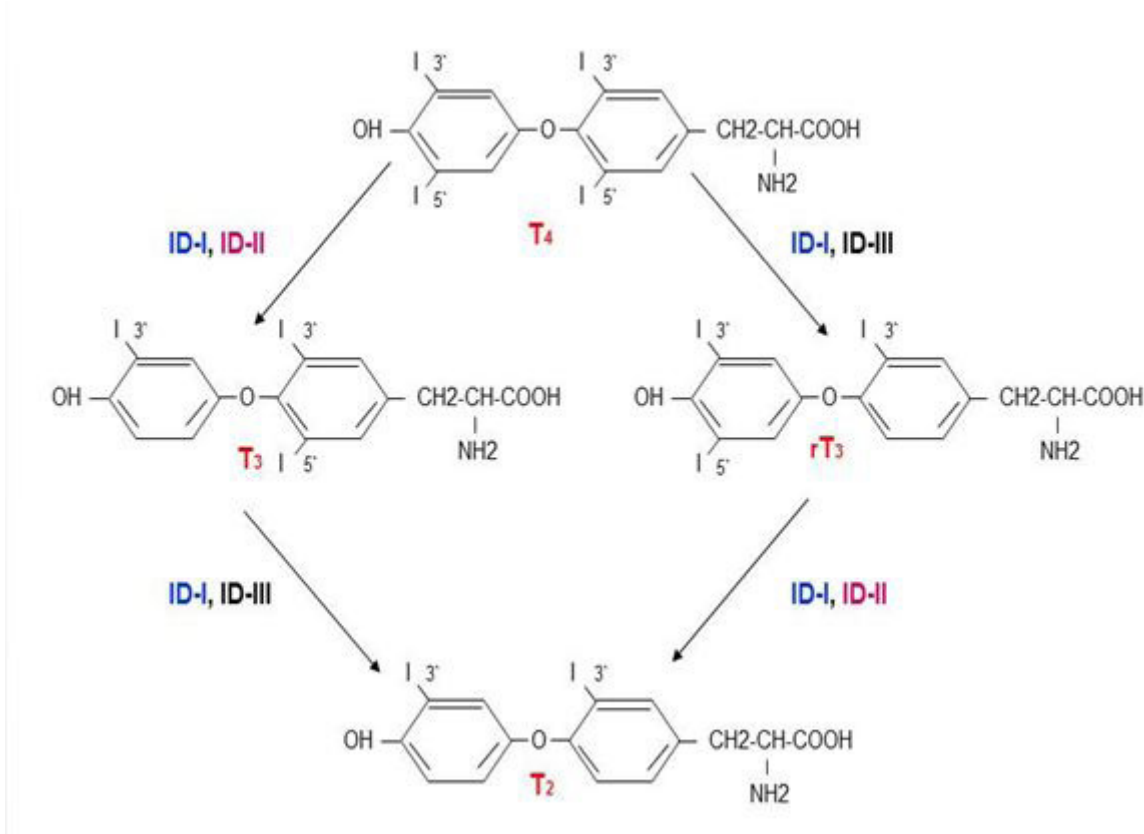


Figura 1. Hormonas tiroideas y el proceso de deiodinación. T4; tiroxina, T3; triyodotironina, rT3; triyodotironina reversa, T2 diyodotironina, ID-I; deyodinasas tipo I, ID-II; deyodinasas tipo II, ID-III; deyodinasas tipo III.

Después de la semana 30 de gestación los valores de TBG se mantienen constantes mientras que los de T4 aumentan, disminuyendo la TSH por un mecanismo de retroalimentación negativa, lo cual es indicativo de un adecuado funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides fetal. Durante este proceso algunas células parafoliculares forman una entidad diferente secretora que inicia la producción de calcitonina, a estas células se les llama "células C" y formarán las glándulas paratiroides.

IMPORTANCIA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS MATERNAS EN LA CIRCULACION FETAL

La biodisponibilidad de las hormonas tiroideas en el feto humano depende del aporte materno, de la producción fetal, de la actividad de las deyodinasas y sulfotransferasas presentes en la placenta y en los tejidos fetales, de la actividad de los transportadores celulares de membrana, del intercambio con el líquido amniótico y de la secreción placentaria de la hormona tiroidea fetal hacia la madre. (5) La maduración en la secreción fetal de T4F se alcanza aproximadamente a

las 20 semanas de embarazo; antes de este tiempo el feto es casi completamente dependiente de la T4 materna (M), por lo que durante las primeras semanas de gestación los requerimientos de yodo por parte de la madre aumentan casi al doble.

La reducción o exceso de hormonas tiroideas puede ser nocivo para el crecimiento fetal, función cardíaca y desarrollo neurológico⁶. El feto y la placenta se puede proteger a una sobreexposición de hormonas tiroideas maternas por medio de las enzimas de yodinasas y sulfotransferasas. (5)

De yodinasas: Las células placentarias expresan una alta afinidad esteroespecífica para la captación activa de T4M y T3M, donde son metabolizadas por la de yodinasas y sulfotransferasas antes de llegar al feto. Se han descrito tres tipos de 5'-de yodinasas, los cuales difieren en su mecanismo de acción, localización, preferencia por el sustrato y sensibilidad al 6-propiltiuracilo (PTU). En etapas precoces del embarazo la placenta expresa predominantemente 5'-de yodinasas tipo II (DI-II), la cual disminuye posteriormente mientras la acción de la 5'-de yodinasas tipo III (DI-III) aumenta, al parecer para prevenir al feto de altas dosis de hormonas tiroideas maternas⁷.

Sulfotransferasas: Están presentes en el tejido fetal y controlan la actividad de las hormonas tiroideas mediante sulfatación lo cual produce formas inactivas de la hormona. La sulfatación de las yodotironinas tiene un profundo impacto en el metabolismo de las de yodinasas y en su homeostasis. Una vez sulfatada, la T4 sólo se puede metabolizar a rT3 inactiva por la DI-III. La sulfatación también acelera la de yodinización de la T3 a T2. Este proceso tiene un papel muy importante en la regulación de la cantidad disponible de hormona-receptor activa en los tejidos blanco. (8,9) Las hormonas tiroideas sulfatadas están presentes en grandes cantidades en el cordón umbilical y persisten así en la etapa postnatal indicando la importancia de este mecanismo para proteger al feto de una cantidad excesiva de T3.

HIPOTIROIDISMO MATERNO Y/O FETAL (CONGÉNITO)

Etiología

El hipotiroidismo materno se puede asociar a 1) enfermedad de Hashimoto, o tiroiditis autoinmune, 2) a pacientes tratadas por enfermedad de Graves, a 3) deficiencia endémica de Yodo, o 4) tener un origen congénito. La disminución de hormona tiroidea materna antes de la semana 20 de gestación tiene efectos adversos sobre el desarrollo fetal y neonatal. El hipotiroidismo congénito aislado es poco frecuente (1/4000 embarazos) y se puede presentar en forma permanente o transitoria (Tabla 1). (10-12)

Fisiopatología e historia natural

Aproximadamente el 70% de mujeres con hipotiroidismo no tratado tienen ciclos anovulatorios y ven muy reducida su fertilidad. En caso de presentar un embarazo tienen un riesgo del 20% de pérdida fetal, 20 % de alteraciones estructurales, 44% riesgo de desarrollar preeclampsia, 30% anemia, 20% de presentar desprendimiento de placenta, 20% de hemorragia post-parto y 30% de bajo peso fetal al nacer. En el 50-60% de los fetos que logran sobrevivir se puede presentar daño neurológico permanente si no es tratado oportunamente.

Impacto del déficit de hormonas tiroideas en el desarrollo fetal

La deficiencia de hormona tiroidea durante la gestación puede causar una formación alterada de las vías y los cuerpos neuronales principalmente en las células piramidales, corticales y de Purkinje, y una disminución de la proliferación y diferenciación de las células gliales. Las neuronas expuestas a bajos niveles de T4 son hipoplásicas, tienen una menor cantidad de axones, de ramificaciones dendríticas, de uniones sinápticas y de interconexiones. Existe un menor número de oligodendrocitos, de su contenido de mielina y de su efecto para la diferenciación de la glía, y disminuye también la expresión de las neurotropinas o proteínas involucradas en el proceso de excitación sináptica. Se han documentado alteraciones en el contenido y organización de los microtúbulos intraplasmáticos neuronales con un cambio en la forma y número de las mitocondrias y anomalías en el desarrollo del receptor de hormonas tiroideas. Las alteraciones de los microtúbulos son probablemente responsables de los cambios observados en las dendritas y el axón. Estudios experimentales han mostrado que la concentración del receptor de hormona tiroidea (TR) y la acción de las deiodinasas varía en diferentes áreas cerebrales, siendo más abundante su expresión en la corteza 10. Las hormonas tiroideas están también involucradas en el desarrollo y maduración del sistema auditivo ya que una elevación de T4 precede el inicio de la capacidad de registrar sonidos por el feto-neonato. Una baja actividad de T4 en el desarrollo fetal humano parece asociarse a una pérdida de la audición.

Tabla 1. Causas de hipotiroidismo congénito aislado.

Transitorio	Permanente
Déficit de yodo	Agenesia, hipoplasia o ectopia de tiroides (85% casos)
Tratamiento materno con fármacos anti-tiroideos	Mutaciones en los factores de transcripción tiroideos y en el receptor de la hormona estimulante del tiroides ^{28,71} .
Traspaso placentario de anticuerpos maternos que bloquean la acción de la TSH (2% casos)	Alteraciones en la biosíntesis de hormona tiroidea ²⁸
Gestación. La mayoría de gestantes con hipotiroidismo necesitan una mayor dosis de tiroxina ²⁸	Resistencia a la hormona estimulante del tiroides (TSH) ²⁸
Inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (premadurez extrema)	Anomalías hipotalámicas o hipofisarias
	Síndromes genéticos (Johanson-Blizzard, McCune-Albright, Down, Turner, osteodistrofia y raramente trisomía 18)

No todos los neonatos con hipotiroidismo desarrollarán lesiones neurológicas o el cuadro com-

pleto de cretinismo. A pesar de estar sometido a bajas cantidades de hormonas tiroideas en el útero, el recién nacido puede tener un desarrollo neurológico cercano al normal cuando se instala un tratamiento oportuno. Sin embargo, se debe tener en cuenta que a pesar de estas medidas, el coeficiente intelectual (IQ) de estos neonatos permanece bajo (media de 6.3 puntos menos) comparado con los neonatos expuestos en útero a valores normales de hormonas tiroideas.

La duración y gravedad del hipotiroidismo congénito refleja el nivel de daño neurológico; éste se puede evaluar con valores séricos de T4 y madurez ósea al nacimiento. Niños con valores de T4 por debajo de 2 mg/dL y una superficie ósea en la rodilla de menos de 0.05 cm² tienen un IQ en la niñez 12-16 puntos por debajo de los controles. La lesión neurológica también se asocia a un déficit en la capacidad motora y visual-espacial. (13)

Los recién nacidos prematuros tienen valores bajos de T3 y T4 en las primeras semanas de vida, esto puede asociarse a una inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, a una deficiencia nutricional, o a alteraciones no-tiroideas. No se sabe con claridad si este hallazgo debe ser tratado o no. Valerio y cols. (14) han mostrado una mejoría a los dos años de edad cuando trataron a estos recién nacidos con un régimen de 6 semanas de L-tiroxina, este efecto se observó más claramente cuando los recién nacidos tenían menos de 27 semanas de gestación.

Diagnóstico prenatal y neonatal

La mayoría de los fetos afectados por hipotiroidismo congénito no muestran signos prenatales o al nacimiento y pasan aproximadamente 10 semanas antes de la aparición de los signos clínicos característicos; para entonces ya es demasiado tarde para iniciar el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas. Por este motivo, la medición de hormonas tiroideas en todos los recién nacidos en forma de tamiz neonatal se realiza de forma rutinaria en muchos sistemas sanitarios. (15,16)

Signos ecográficos prenatales sugestivos de hipotiroidismo fetal

Una adecuada exploración anatómica con ultrasonido permite identificar el crecimiento compensatorio del tiroides fetal (bocio), que en casos extremos puede producir obstrucción esofágica, hiperextensión cervical, polihidramnios, y distocia durante el parto. (17) La glándula tiroides fetal se valora relacionando su volumen con el peso fetal estimado. (18) Esta relación se mantiene estable durante el embarazo ($0,163 \pm 0,079$ cm³/kg). (19) El bocio se define ecográficamente como una circunferencia o diámetro tiroideo transverso mayor del percentil 95 para la edad gestacional. (15,20-23) El bocio fetal se visualiza mediante ecografía como una masa homogénea, ecogénica y simétrica. (15,21,24) El crecimiento anormal de la glándula tiroides se puede valorar también por medio del Doppler color observando el incremento en el número de vasos sanguíneos y de sus ramificaciones. (15,25,26) El patrón vascular observado con Doppler color permite establecer si el bocio es secundario a hipo o hiper tiroidismo. (27)

Así, los bocios hipotiroideos muestran un patrón vascular predominantemente periférico, estos fetos también muestran un incremento de movimientos y una maduración ósea retrasada

(15,25,27,28), definida como ausencia del centro de osificación distal femoral tras la semana 33 de gestación. (29) En cambio, la presencia de vascularización central es característica del bocio hipertiroideo, que se acompaña de taquicardia fetal (>160 latidos por minuto) y maduración ósea acelerada (15,25,27,28), definida como presencia del centro de osificación femoral distal antes de la semana 31 de gestación. (29) (**Tabla 2**). La ecografía tridimensional es utilizada para la evaluación del tamaño y volumen del bocio fetal antes y después de tratamiento perinatal. (15,26,30)

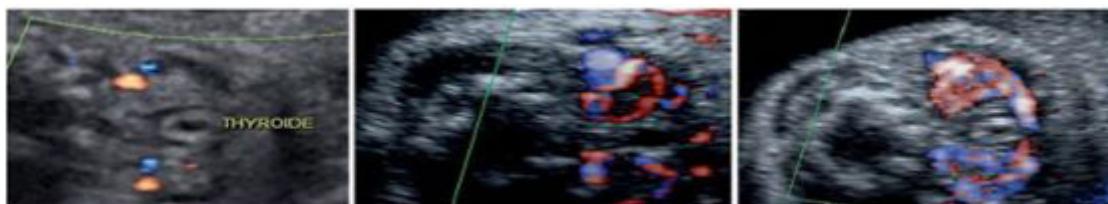


Figura 2. Evaluación Doppler de la glándula tiroidea: a) feto normal; b) feto con hipertiroidismo (flujo y vascularización central) ; c) Feto con hipotiroidismo (flujo y vascularización periférica). Adaptado de: Ceccaldi PF et al.. Correlation between colored Doppler echography of fetal thyroid goiters and histologic study. *Fetal Diagn Ther.* 2010; 27: 233-5.

Tabla 2. Signos ecográficos distintivos de hipo e hipertiroidismo fetal en presencia de bocio

Signos ecográficos	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Patrón vascular	Periférico	Central
Frecuencia cardíaca fetal	Normal	Taquicardia
Maduración ósea	Retrasada	Acelerada
Movimientos fetales	Incrementados	Normales

Frecuencia cardíaca fetal normal: 120-160 latidos por minuto **72**. **Taquicardia fetal (>160 latidos por minuto)** **27**. **Maduración ósea retrasada** se define como ausencia del centro de osificación distal femoral tras la semana 33 de gestación **29**. **Maduración ósea acelerada** se define como presencia del centro de osificación femoral distal antes de la semana 31 de gestación **29**.

Resonancia Magnética Nuclear

Es una modalidad de imagen complementaria a la ecografía en el estudio de masas tiroideas fetales. (15,31) En bocios congénitos hipotiroideos, la resonancia nuclear magnética muestra una señal de mayor intensidad en las secuencias T1 y T2. (15,32) La resonancia nuclear magnética fetal puede ayudar a identificar el grado de compresión esofágica y traqueal, lo cual ayuda a planear procedimientos específicos de intubación neonatal temprana en forma de EXIT (ex utero intrapartum treatment). (15,32,33)

Diagnóstico directo de la función tiroidea fetal

En los casos en los que se sospeche hipotiroidismo congénito se pueden determinar los valores de T4 libre y TSH en sangre fetal (**Tabla 2**) o en líquido amniótico (TSH: 0.1-0.5 mUI/l, T3 total 2.3-3.9 µg/dl, T4 libre 0.4-0.7 ng/dl). (34) La cordocentesis, más que la amniocentesis, es el

método de referencia para el estudio de la función tiroidea fetal. (35) No obstante, este procedimiento debe realizarse sólo si se considera una intervención prenatal. (28) Además, en la mayor parte de los casos la función tiroidea fetal puede ser deducida mediante marcadores ecográficos. Por ello, la toma de una muestra de sangre fetal es requerida solo en casos muy seleccionados 28. Diagnóstico y conducta obstétrica en mujeres con hipotiroidismo

Los síntomas de las pacientes que desarrollan la alteración tiroidea por primera vez durante el embarazo incluyen astenia, pérdida de peso, hipotonía muscular y síndrome del túnel carpiano. (17) En presencia de estos síntomas se deben investigar la historia clínica y los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas (**Tabla 2**) y de anticuerpos bloqueadores del receptor de la TSH en sangre materna.

En toda mujer en que se encuentren elevados los niveles de anticuerpos o en las que están recibiendo tratamiento antitiroideo, se debe realizar un ultrasonido (US) cada mes para valorar el crecimiento fetal, el desarrollo de los huesos largos, descartar la presencia de bocio fetal, y excluir polihidramnios e hiperextensión del cuello. Al mismo tiempo debe tenerse en cuenta que el hipotiroidismo congénito está asociado de forma significativa e independiente con variabilidad reducida en el registro de la frecuencia cardíaca fetal. (36) La única indicación para la realización de una cesárea es el riesgo de distocia por la presencia de bocio.

Tratamiento

Materno: Los requerimientos de yodo durante la gestación y la lactancia están incrementados debido a una mayor producción de hormona tiroidea, al incremento de pérdida de yodo renal, al requerimiento de yodo por el feto, y a la excreción de yodo por la leche materna. (37) Los requerimientos diarios de yodo se pueden satisfacer con la administración de 200 µg/día durante el embarazo. A pesar de la creencia de que la suplementación de yodo en la sal comestible es suficiente para reducir el riesgo de hipotiroidismo materno y fetal, aproximadamente una de cada 20 mujeres tiene valores bajos de yodo urinario, por lo que se requiere un complementación extra durante el embarazo. (19,38)

El manejo inicial de gestantes hipotiroideas consiste en el tratamiento materno con tiroxina 28. Si el hipotiroidismo se diagnosticó antes de la gestación, debe ajustarse la dosis de T4 preconcepcional para alcanzar antes de la gestación niveles de TSH no mayores de 2.5 mUI/L 39. Suele requerirse un incremento de al menos el 30% en la dosis de T4 entre las semanas 4 y 6 de gestación 39. En caso de que el hipotiroidismo sea diagnosticado durante la gestación, la dosis de T4 debe ajustarse para mantener concentraciones séricas de TSH menores de 2.5 mUI/L en el primer trimestre o 3 mUI/L en el segundo y tercer trimestres. (39)

Fetal: el tratamiento está indicado en gestantes eutiroideas en presencia de gran bocio fetal que causa hidramnios (28,40) y con diagnóstico confirmado de hipotiroidismo fetal. (40) El tratamiento intrauterino se puede realizar con la aplicación intramuscular fetal o intraamniótica de T4. (33,40,41) La simplicidad de la técnica, y la baja tasa de complicaciones la hacen la vía de elección. (15,33,40-43) Administrada en el líquido amniótico, el 90% de la hormona es deglutida

por el feto en un lapso de 24 horas. (33,41) Puede considerarse el tratamiento intramuscular si se sospecha una deglución fetal alterada en casos de bocio severo. (15,44) La dosis terapéutica óptima de T4 no ha sido todavía estandarizada debido al reducido número de casos tratados intraútero y a la limitada información relacionada con la farmacocinética de la absorción fetal humana de T4 a partir de líquido amniótico. (15,45,46) Aunque la efectividad de la inyección intraamniótica de T4 para reducir el tamaño del bocio ha sido demostrada. (20,28,33,41,47-49, ninguna de las múltiples pautas de administración de T4 asegura eutiroidismo al nacimiento 28,35) Por tanto, se ha sugerido el empleo de una dosis ajustada de T4 intraamniótica a 10 µg/Kg de peso fetal cada 15 días. (28) El mejor parámetro para monitorizar la respuesta al tratamiento fetal y ajustar la dosis es la TSH, es la medición de T4 y T3 en sangre fetal. (15,45,49)

HIPERTIROIDISMO MATERNO Y/O FETAL (CONGÉNITO)

Etiología y epidemiología

El hipertiroidismo fetal y neonatal se ha descrito principalmente en el contexto de la enfermedad de Graves materna y se presenta con una prevalencia aproximada del 0.2% de todas las gestantes (28,50,51) El hipertiroidismo neonatal transitorio debido a enfermedad de Graves materna afecta a 1/50000 neonatos. (28) El paso de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSIs) desde el compartimento materno induce la estimulación de la tiroides fetal mediante la activación del receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR). Ello conlleva un incremento en la secreción de hormona tiroidea y, como consecuencia, tirotoxicosis, primero intraútero y posteriormente postnatal hasta que los anticuerpos maternos desaparecen de la circulación del niño (28,52,53), lo que ocurre durante los primeros cuatro meses de vida. (28)

Gestantes con enfermedad de Graves también pueden tener anticuerpos bloqueantes de TSHR. Se ha demostrado su paso transplacentario (54) y los síntomas clínicos del feto son el resultado del balance entre la acción estimulante de TSI y la inhibitoria de los anticuerpos bloqueantes de TSHR. La concentración relativa y la vida media de TSI y anticuerpos bloqueantes de TSHR varían. Por ello, algunos recién nacidos manifiestan una aparición de hipertiroidismo retrasada, cuando los anticuerpos bloqueantes desaparecen mientras que los anticuerpos estimulantes todavía persisten. (52)

Pueden producirse también cuadros de hipertiroidismo materno transitorio, fundamentalmente en la primera mitad del embarazo, asociados a bocio multimodal, adenoma tóxico, tiroiditis subaguda, tirotoxicosis, tumores hipofisarios productores de TSH y tumores del estroma ovárico. (55) El hipertiroidismo transitorio del primer trimestre puede repetirse en siguientes embarazos, debido a nuevos incrementos de los títulos de anticuerpos en combinación con la acción hipertiroidea de la gonadotropina coriónica (HCG).

El hipertiroidismo congénito permanente puede producirse por mutaciones activadoras en el gen del TSHR. (28,53,56,57) También ha sido descrito en pacientes con síndrome de McCune-Albright, debido a mutaciones activadoras en el gen que codifica la subunidad alfa de proteínas G estimuladoras (GNAS) (53,58), las cuales tienen un papel central en la transducción de señal de TSHR. Por tanto, la activación constitutiva de la señal TSH debida a mutaciones en TSHR

o GNAS es una causa poco frecuente de hipertiroidismo neonatal persistente no autoinmune, que puede desarrollarse intraútero. Esta entidad debe sospecharse en ausencia de anticuerpos tiroideos maternos. (28) Finalmente, se ha descrito una asociación entre hipertiroidismo congénito con tumores trofoblásticos y mola hidatidiforme. En estas pacientes la aplicación de medicamentos para suprimir la función tiroidea no tiene ninguna función. La hCG estimula la glándula tiroidea disminuyendo la TSH a valores prácticamente indetectables. Existe una relación inversa entre los valores séricos de TSH y de hCG en el inicio del embarazo.

Fisiopatología e historia natural

Las complicaciones potenciales maternas y fetales del hipertiroidismo no tratado incluyen enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, parto pretérmino, hipertiroidismo neonatal, fallo cardíaco congestivo fetal, restricción en el crecimiento fetal, aborto, desprendimiento placentario, e infección intraamniótica.

La prematuridad se presenta en el 90% de todos los casos, con una tasa de mortalidad del 12 al 50%. El hipertiroidismo materno se asocia con un 25% de riesgo de aborto espontáneo y con un 15% de riesgo de parto pretérmino. (59)

Impacto sobre el feto

El exceso de hormonas tiroideas durante el inicio del embarazo puede causar daños graves en el desarrollo neurológico al producir una aceleración precoz de la maduración, migración y diferenciación celular disminuyendo el número final de dendritas por una interrupción precoz en la proliferación neuronal. El hipertiroidismo congénito puede causar por tanto retraso mental. Otras anomalías asociadas son las estructurales, descritas hasta en un 6% de casos, que incluyen craneosinostosis, anencefalia, ano imperforado y labio hendido. Finalmente, puede producirse una taquicardia fetal grave que puede llevar a insuficiencia cardíaca e hidropesía.

Diagnóstico prenatal y neonatal

Es fundamental conocer la historia de enfermedad tiroidea materna y documentar los valores de hormonas tiroideas y la presencia de anticuerpos estimulantes de la tiroides y anticuerpos antiperoxidasa. Los síntomas maternos incluyen nerviosismo, taquicardia, pérdida de peso, sudoración, bocio e hipertensión.

Diagnóstico prenatal ecográfico

El hipertiroidismo fetal puede sospecharse en presencia de bocio (signo más temprano de disfunción tiroidea fetal) con vascularización central, taquicardia, maduración ósea acelerada y/o retraso de crecimiento intrauterino. (15,28,49,53)

Manifestaciones neonatales

Los signos clínicos de hipertiroidismo aparecen generalmente varios días después del nacimiento, debido a que el tratamiento anti-tiroideo administrado a la madre traspasa la placenta y controla el hipertiroidismo fetal. Tan pronto como el tratamiento anti-tiroideo materno desaparece, la tiroides del recién nacido deja de estar bloqueada y los TSI, que tienen una vida media mayor

que los tratamientos anti-tiroideos, inducen un incremento en la producción de hormona tiroidea e hipertiroidismo clínico. El neonato también puede presentar eutiroidismo si posee anticuerpos bloqueantes de TSHR y TSI. (28,53)

El neonato puede presentar taquicardia sinusal, en ocasiones asociada a arritmias (28), bocio, hipertensión, bajo peso, y hepatoesplenomegalia. En casos extremos puede desarrollarse fallo cardíaco y muerte neonatal. Los datos clínicos de la enfermedad de Graves neonatal se pueden extender hasta 12 semanas después del nacimiento. (41) En recién nacidos con signos sugestivos de hipertiroidismo congénito, el diagnóstico debe confirmarse mediante la determinación de niveles plasmáticos de T4, T3, y TSH; incluso si los valores son normales, deben repetirse 3-7 días más tarde por la probable aparición tardía de hipertiroidismo. La presencia de TSIs en sangre de cordón puede ser predictiva de tirotoxicosis neonatal. (28,53,60-62) Una vez confirmado el hipertiroidismo neonatal, su origen autoinmune debe establecerse determinando los niveles de TSI 53.

Seguimiento y conducta obstétrica

En ausencia de tratamiento materno con fármacos antitiroideos, el hipertiroidismo fetal se desarrolla durante la segunda mitad de la gestación. En gestantes con enfermedad de Graves deben determinarse las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides de forma rutinaria entre las semanas 22 y 26 de gestación (58), aunque algunos autores recomiendan la determinación antes de la semana 20. (28)

En casos de hipertiroidismo materno franco es aconsejable realizar un seguimiento ecográfico periódico cada 4-6 semanas, para la búsqueda dirigida de signos sugestivos de hipertiroidismo fetal y/o insuficiencia cardíaca fetal. La conducta obstétrica ha de ser la habitual estando la cesárea electiva indicada únicamente en casos con riesgo importante de muerte fetal (insuficiencia cardíaca y/o restricción grave en el crecimiento con compromiso fetal) o de distocia por bocio de gran tamaño.

Tratamiento

El objetivo de la terapia es: la normalización de las pruebas tiroideas y de los síntomas maternos y/o fetales en el menor período de tiempo posible, prevención de las complicaciones in utero, y el nacimiento de un niño sano con un desarrollo físico e intelectual normal. El tratamiento adecuado previene eficazmente las secuelas del hipertiroidismo.

El tratamiento de gestantes con enfermedad tiroidea debe realizarse de forma multidisciplinaria. (40) En gestantes hipertiroideas por enfermedad de Graves, el tratamiento antitiroideo debe iniciarse o ajustarse para mantener los niveles maternos de T4 libre en el límite superior de los valores de referencia en no gestantes. (39) Una sobredosis de medicamentos antitiroideos puede producir bocio fetal e hipotiroidismo. (43,48,51,53) En estos casos, una reducción del fármaco antitiroideo debe ser efectiva para restaurar la función tiroidea normal fetal, aunque el empleo de inyección intraamniótica de tiroxina ha sido también descrito. (43,48,53,61,63-65)

La administración del tratamiento a través de la madre está indicado en presencia de signos

ecográficos de hipertiroidismo fetal. (28) La cordocentesis es el método ideal para evaluar la función tiroidea fetal, sin embargo sólo debe considerarse en presencia de bocio fetal diagnosticado por ultrasonido. (53) Se ha demostrado que la administración de fármacos antitiroideos a la madre mejora el pronóstico fetal y neonatal. (20,28,48) El propiltiuracilo (PTU) y el metimazol (MTZ) bloquean la adición del yodo a la hormona tiroidea. El PTU también bloquea el paso metabólico de T4 a T3 53. En embarazadas, se prefiere el PTU durante el primer trimestre, puesto que el MTZ podría estar asociado con aplasia cutis congénita y otras malformaciones fetales. (28,39,50,51,66-68) Debido al riesgo de hepatotoxicidad del PTU, se recomienda el cambio a MTZ durante el segundo trimestre y continuarlo hasta el final de la gestación. (28,39,67) La función tiroidea fetal debe ser estudiada dos semanas después del cambio de PTU a MTZ y posteriormente en intervalos de entre 2 y 4 semanas. (39) La dosis diaria media de PTU es 100-150 mg (39,51), la cual es similar a 10 mg de MTZ. (39) No está contraindicada la lactancia materna, ya que sólo el 10% del medicamento se excreta por la leche.

En casos de hipertiroidismo materno transitorio se pueden administrar PTU o MTZ durante unas semanas hasta que se dé la normalización de los valores séricos de T4. En esta situación las recurrencias postparto no son raras.

No se han hallado diferencias en crecimiento o desarrollo psicomotor a la edad de 7-8 años entre niños con enfermedad de Graves neonatal nacidos de madres con hipertiroidismo tratado y niños nacidos de madres eutiroideas. (69) En fetos prematuros con enfermedad de Graves las secuelas neuropsicológicas de la enfermedad tiroidea son difíciles de distinguir de aquellas debidas a la prematuridad. (28,53,70)

PUNTOS CLAVE

- En toda mujer embarazada es necesaria una suplementación de Iodo de 200 µg/día.
- En embarazadas con enfermedad tiroidea se recomienda evaluación ultrasonográfica detallada del cuello fetal para descartar la presencia de bocio, del crecimiento intrauterino, de la frecuencia cardíaca fetal, de los movimientos fetales, y del líquido amniótico
- Existe alto riesgo de disfunción tiroidea fetal (hipo o hipertiroidismo) cuando la madre es positiva para anticuerpos estimulantes del tiroides y/o toma fármacos antitiroideos durante el último trimestre de gestación.
- La disfunción tiroidea tiene efectos deletéreos en el desarrollo del cerebro fetal.
- En casos sugerentes de hipo o hipertiroidismo fetal (bocio y taquicardia) se recomienda la evaluación de hormonas tiroideas en sangre fetal.
- El hipotiroidismo fetal puede ser tratado mediante la aplicación intraamniótica de hormonas tiroideas y el hipertiroidismo fetal a través de la administración materna de fármacos antitiroideos.
- Siempre debe evaluarse la función tiroidea a través del tamizaje neonatal

BIBLIOGRAFÍA

1. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *The New England Journal of Medicine*. (1994)331(16):1072-1078.

2. Van Vliet G. Hypothyroidism in infants and children. In: Braverman LU, RD., ed. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9 ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1029-1047.
3. Brown RS. Minireview: developmental regulation of thyrotropin receptor gene expression in the fetal and newborn thyroid. *Endocrinology*. (2004)145(9):4058-4061.
4. Darras VM, Hume R, Visser TJ. Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development. *Molec. Cellular Endocr* (1999)151(1-2):37-47.
5. Mortimer RH, Galligan JP, Cannell GR, Addison RS, Roberts MS. Maternal to fetal thyroxine transmission in the human term placenta is limited by inner ring deiodination. *J. Clin. Endocr. Metab* (1996) 81(6):2247-2249.
6. Alexander C GI. Thyroid disorders in pregnancy. *Reprod Med Rev*. 2002;10:63-75.
7. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, et al. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J. Clin Endocr Metab* (1996) 81(6):2154-2158.
8. Richard K, Hume R, Kaptein E, Stanley EL, Visser TJ, Coughtrie MW. Sulfation of thyroid hormone and dopamine during human development: ontogeny of phenol sulfotransferases and arylsulfatase in liver, lung, and brain. *J. Clin Endocr Metabol* (2001)86(6):2734-2742.
9. Stanley EL, Hume R, Visser TJ, Coughtrie MW. Differential expression of sulfotransferase enzymes involved in thyroid hormone metabolism during human placental development. *J. Clin. Endocr. Metabol* (2001)86(12):5944-5955.
10. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Europ. J. Endocr* (2004)151 Suppl 3:U25-37.
11. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J. Clin Endocr. Metab* (2001)86(6):2349-2353.
12. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best practice & research. Clin. Endocr. Metab* (2004)18(2):133-152.
13. Klein RZ, Mitchell ML. Maternal hypothyroidism and child development. A review. *Hormone research*. 1999;52(2):55-59.
14. Valerio PG, van Wassenaer AG, de Vijlder JJ, Kok JH. A randomized, masked study of triiodothyronine plus thyroxine administration in preterm infants less than 28 weeks of gestational age: hormonal and clinical effects. *Pediatric Research*. (2004)55(2):248-253.
15. Sanz-Cortes MF, S.; Puerto, B. Fetal Thyroid Masses and Fetal Goiter. In: Copel JA, ed. *Obstetric Imaging*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:378-386.
16. Medeiros-Neto G, de Lacerda L, Wondisford FE. Familial Congenital Hypothyroidism Caused by Abnormal and Bioinactive TSH due to Mutations in the beta-Subunit Gene. *Trends in endocrinology and metabolism*.(1997)8(1):15-20.
17. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J. Clinical pathology* (2005)58(5):449-452.
18. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenatal Diagnosis*. (2003)23(9):740-742.
19. Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Obstet. Gynecol*. (1998)11(2):118-122.

20. Polak M, Van Vliet G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. *Hormone Research Paediatrics*. (2010)74(1):1-5.
21. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Karasik A, Seidman DS. The development of the foetal thyroid: in utero ultrasonographic measurements. *Clinical Endocrinology*. (1998)48(3):259-264.
22. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J. Ultrasound Medicine* (2001)20(6):613-617.
23. Gietka-Czernel M, Debska M, Kretowicz P, Debski R, Zgliczynski W. Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol* (2012)162(2):131-138.
24. Francois A, Hindryckx A, Vandecruys H, et al. Fetal treatment for early dysmorphogenetic goiter. *Prenatal diagnosis*. (2009)29(5):543-545.
25. Ceccaldi PF, Cohen S, Vuillard E, et al. Correlation between colored Doppler echography of fetal thyroid goiters and histologic study. *Fetal Diagnosis Ther.* (2010)27(4):233-235.
26. Nath CA, Oyelese Y, Yeo L, et al. Three-dimensional sonography in the evaluation and management of fetal goiter. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* (2005)25(3):312-314.
27. Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, et al. Use of ultrasound to distinguish between fetal hyperthyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2009;33(4):412-420.
28. Polak M, Luton D. Fetal thyroidology. *Clin. Endocr. Metabol.* (2014)28(2):161-173.
29. Goldstein I, Lockwood C, Belanger K, Hobbins J. Ultrasonographic assessment of gestational age with the distal femoral and proximal tibial ossification centers in the third trimester. *Amer. J. Obstet. Gynec.* (1988)158(1):127-130.
30. Marin RC, Bello-Munoz JC, Martinez GV, Martinez SA, Moratonas EC, Roura LC. Use of 3-dimensional sonography for prenatal evaluation and follow-up of fetal goitrous hypothyroidism. *J. Ultrasound Medicine* (2010)29(9):1339-1343.
31. Mirsky DM, Shekdar KV, Bilaniuk LT. Fetal MRI: head and neck. *Magnetic Resonance Imaging Clin North America*. (2012)20(3):605-618.
32. Miyata I, Abe-Gotyo N, Tajima A, et al. Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. *Endocrine Journal*. (2007)54(5):813-817.
33. Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstetrics Gynecology* (2002)19(5):501-505.
34. Singh PK, Parvin CA, Gronowski AM. Establishment of reference intervals for markers of fetal thyroid status in amniotic fluid. *J. Clinical Endocr Metabol* 2003;88(9):4175-4179.
35. Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J. Clinical Endocr. metabolism*. (2009)94(10):3731-3739.
36. Shoham I, Aricha-Tamir B, Weintraub AY, et al. Fetal heart rate tracing patterns associated with congenital hypothyroidism. *Amer. J. Obstet. Gynecol* (2009)201(1):48 e41-44.
37. Pearce EN. Effects of iodine deficiency in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* (2012)26(2-3):131-133.
38. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. *Internat. J. Gynaecol. Obstet.* (2002)79(2):171-180.

-
39. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocr. Metabol* (2012)97(8):2543-2565.
 40. Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Feldt-Rasmussen U. Careful assessment of maternal thyroid function can prevent cases of fetal goitrous hypothyroidism. *Fetal Diagn. Therapy*. (2013)34(1):66-67.
 41. Abuhamad AZ, Fisher DA, Warsof SL, et al. Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound in Obstet. Gynecol* (1995) 6(5):368-371.
 42. Davidson KM, Richards DS, Schatz DA, Fisher DA. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *New England J. Medicine*. (1991)324(8):543-546.
 43. Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Skovbo P, Feldt-Rasmussen U. Graves' disease in two pregnancies complicated by fetal goitrous hypothyroidism: successful in utero treatment with levothyroxine. *Thyroid* (2011)21(1):75-81.
 44. Corral E, Reascos M, Preiss Y, Rompel SM, Sepulveda W. Treatment of fetal goitrous hypothyroidism: value of direct intramuscular L-thyroxine therapy. *Prenatal Diagnosis* (2010) ;30(9):899-901.
 45. Gruner C, Kollert A, Wildt L, Dorr HG, Beinder E, Lang N. Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature. *Fetal diagnosis and therapy*. (2001)16(1):47-51.
 46. Morine M, Takeda T, Minekawa R, et al. Antenatal diagnosis and treatment of a case of fetal goitrous hypothyroidism associated with high-output cardiac failure. *Ultrasound Obstetrics Gynecology* (2002)19(5):506-509.
 47. Polak M. Thyroid disorders during pregnancy: impact on the fetus. *Hormone Research Paediatrics*. (2011)76 Suppl 1:97-101.
 48. Van Vliet G, Polak M, Ritzen EM. Treating fetal thyroid and adrenal disorders through the mother. *Nature clinical practice. Endocr. Metabolism*. 2008;4(12):675-682.
 49. Hanono A, Shah B, David R, et al. Antenatal treatment of fetal goiter: a therapeutic challenge. *J. Mater.Fetal Neonatal Medicine* (2009)22(1):76-80.
 50. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin. Endocr. Metabolism*. (2004)18(2):267-288.
 51. Rosenfeld H, Ornoy A, Shechtman S, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goitre after in utero exposure to propylthiouracil: a controlled cohort study. *Br. J. Clin. Pharm.* (2009) 68(4):609-617.
 52. Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J. Clin. Endocr. Metabolism*. (1983)57(5):1036-1040.
 53. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Hormone Research*. (2006)65(5):235-242.
 54. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J. Clin. Endocr. Metabolism*.(1996)81(3):1147-1151.
-

-
55. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocr. Metabolism Clinics North America*. (1998)27(1):1-23.
 56. Kopp P, van Sande J, Parma J, et al. Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene. *New England J. Med* (1995)332(3):150-154.
 57. Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R, Paschke R. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Molecular Cellular Endocrinology*. (2010)322(1-2):125-134.
 58. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T, et al. A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatrica Scandinavica*. (1991)80(10):984-987.
 59. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. (1998)27(1):127-149.
 60. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Clin. Endocr. Metabolism*. (2004)18(2):289-302.
 61. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J. Clin. Endocr. Metabolism*. (2005)90(11):6093-6098.
 62. Skuza KA, Sills IN, Stene M, Rapaport R. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease. *J. Pediatr.* (1996)128(2):264-268.
 63. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoey J. Discovery of a fetal goiter on prenatal ultrasound in women treated for Graves' disease: first, do no harm. *Thyroid* (2011) 21(8):931-933.
 64. Munoz JL, Kessler AA, Felig P, Curtis J, Evans MI. Sequential Amniotic Fluid Thyroid Hormone Changes Correlate with Goiter Shrinkage following in utero Thyroxine Therapy. *Fetal Diagnosis Therapy*. Aug 28 2015.
 65. Lembet A, Eroglu D, Kinik ST, Gurakan B, Kuscü E. Non-invasive management of fetal goiter during maternal treatment of hyperthyroidism in Grave's disease. *Fetal Diagnosis Therapy* (2005)20(4):254-257.
 66. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Amer. J. Med. Genetics*. (2005)132A(2):130-135.
 67. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice* (2011)17(3):456-520.
 68. Koren G, Soldin O. Therapeutic drug monitoring of antithyroid drugs in pregnancy: the knowledge gaps. *Therap. Drug Monitoring* (2006)28(1):12-13.
 69. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, Benker G, Kotulla P, Reinwein D. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocr.* (1990)123(3):311-316.
 70. Smith C, Thomsett M, Choong C, Rodda C, McIntyre HD, Cotterill AM. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. *Clin. Endocr.* (2001)54(3):371-376.
 71. Castanet M, Sura-Trueba S, Chauty A, et al. Linkage and mutational analysis of familial thyroid dysgenesis demonstrate genetic heterogeneity implicating novel genes. *Europ. J. Human Genetics* (2005)13(2):232-239.
 72. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerized fetal heart rate analy-
-

INMUNOLOGIA OBSTETRICA Y PERINATAL: STRESS OXIDATIVO Y PREECLAMPSIA

Dra Lay Salazar Torres¹

Dr. Dalton Avila Gamboa²

Dr. Samuel Karchmer³

Dr. Eduardo Soto⁴

1. Médica. Máster en Atención Integral al Niño. Investigadora Agregada, Especialista de 1er y 2do Grado en Inmunología. Profesora Asistente de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

2. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia y en Medicina Perinatal. Profesor de Investigación Científica. Universidad de Guayaquil. Ecuador.

3. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Director de Posgrado en Gineco Obstetricia. UNAM.

4. Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Universidad de Guayaquil. Ecuador

INTRODUCCIÓN

Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado en su orbital exterior, por lo que son muy reactivos, ya que tienden a captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. El término “radical libre” enfatiza una reactividad más alta comparada con moléculas cuyos átomos están ligados a otros por covalencia (enlace por compartición de electrones). Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón (reducción) que necesita, la molécula estable que lo pierde (oxidación) se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una reacción en cadena.

Debido a que estas especies reactivas no poseen receptores específicos, tienen una capacidad de agresión indiscriminada sobre células y tejidos vivos. En un organismo normal la combustión química del metabolismo aerobio produce sustancias oxidantes altamente reactivas, que son los distintos tipos de radicales libres, tales como: Especies Reactivas de Oxígeno (ERO: el anión superóxido, el anión peróxido, el radical perhidroxilo, el radical hidroxilo) y Especies Reactivas de Nitrógeno (ERN: óxido nítrico, radical peroxinitrito), entre otros, cuya principal fuente son las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como la membrana nuclear, citoplásmica y del retículo endoplásmico.

Los radicales libres también son generados por factores como: la contaminación ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaco, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y algunos xenobióticos como pesticidas, herbicidas y fungicidas. En condiciones fisiológicas normales, el organismo neutraliza los radicales libres a través de varios mecanismos antioxidantes que involucran la producción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras, para prevenir el daño oxidante.

Cuando la capacidad de control de los sistemas antioxidantes es superada, cambia el balance a favor de la oxidación y se establece una situación conocida como estrés oxidante, que puede

provocar grandes daños a células y biomoléculas, como ácidos nucleicos, proteínas, polisacáridos y lípidos.

El estrés oxidante es una condición que se manifiesta en el organismo cuando la producción de sustancias altamente reactivas supera los mecanismos antioxidantes y está relacionada con numerosas enfermedades como cáncer, diabetes y alteraciones cardiovasculares.

La acción de los radicales libres o sus derivados como mediadores fisiológicos incluye: regulación del tono vascular, percepción de la presión de oxígeno, regulación de funciones que son controladas por concentración de oxígeno, así como potenciar la transducción de señales intracelulares de varios receptores de la membrana, incluyendo el receptor de antígeno de linfocitos y respuestas de estrés oxidante que aseguran el mantenimiento del sistema redox (reacciones de oxidación-reducción).

El representante más sobresaliente de las ERN es el óxido nítrico (NO), ya que interviene en diversas funciones biológicas, participa como constituyente del factor relajante derivado del endotelio, el cual puede relajar la musculatura lisa vascular, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir/inhibir la transmisión del mensaje neuronal; también es importante en la respuesta inmune, pues los macrófagos producen óxido nítrico como parte de sus mecanismos citotóxicos.

El NO desempeña un papel dual en biología humana. Por un lado, cumple funciones centrales en varios órganos y sistemas, en lo que se puede llamar en el nivel fisiológico un homeostático. Este nivel de .NO en los tejidos es importante para su normal función. Por otra parte están los niveles supra fisiológicos o tóxicos, vinculados a la aparición de patología. Este componente en exceso se debe inhibir, para lograr volver la función del órgano a su normalidad. El radical NO es una molécula única, con radicales libres fungen como mediadores fisiológicos en contra de infecciones bacterianas. La presencia de oxígeno es un requisito vital para la destrucción y digestión de los agentes patógenos por los fagocitos. La fracción más abundante de las células de la sangre que pueden fagocitar son los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos.

El O es el mediador del inicio del proceso fagocítico. Los fagocitos captan el oxígeno en forma acelerada, aproximadamente cien veces más rápido que en su estado no activado, por lo que a este fenómeno se le conoce como estallido respiratorio, que es empleado para eliminar patógenos, y al mismo tiempo se producen algunos radicales libres, con enorme poder destructor, gracias a su poder oxidante. El oxígeno es un elemento que presenta un perfil con doble efecto fisiológico. Es esencial para el desarrollo de la vida aerobia y posee efectos tóxicos inherentes a su estructura. Del oxígeno se derivan moléculas inestables denominadas radicales libres que pueden causar daño a nivel celular, cuando se pierde el equilibrio entre dichas moléculas y el sistema de defensa antioxidante que poseen los seres vivos, generando así lo que se denomina estrés oxidativo.

Dicho mecanismo posee una estrecha relación con el desarrollo y evolución de una gran variedad de procesos degenerativos, enfermedades y síndromes. Su estudio se ha centrado principal-

mente en el conocimiento de los mecanismos de su génesis y las formas de; atenuar, disminuir o contrarrestarlas, por medio de los sistemas de defensa antioxidante que posee la célula y la forma de controlar los radicales libres que se generan de forma normal y continua en el organismo resultado de algunos procesos celulares como el relacionado con el metabolismo oxidativo de la mitocondria, proceso necesario para la obtención de ATP.

Los radicales libres son elementos fundamentales en el metabolismo, también constituyen un riesgo, especialmente para las células y las biomoléculas, como los ácidos nucleicos, las proteínas, polisacáridos y lípidos. El oxígeno es capaz de adicionarse a las bases nitrogenadas o a las pentosas que constituyen el ADN, formándose el radical peroxilo, lo que resulta en daños estructurales y diversas mutaciones.

A su vez, todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, sobre todo por el radical hidroxilo. Dentro de los aminoácidos fisiológicos, la tirosina, la fenilalanina, el triptófano, la histidina, la metionina y la cisteína son los más propensos a sufrir procesos oxidantes. Esta oxidación puede generar un cambio conformacional de la proteína y como consecuencia la pérdida o modificación de su función biológica. El daño oxidante suele ser irreversible y puede conducir a la desnaturalización de la proteína

En las enzimas, puede impedir su actividad catalizadora y en los polisacáridos, cuya función es estructural, ocasiona su despolimerización, lo que da lugar a procesos degenerativos. Esencialmente, las defensas antioxidantes se dividen en dos grandes grupos: enzimáticos y no enzimáticos; el primer grupo se refiere a enzimas que constituyen la primera línea de defensa celular frente al daño oxidante y que proporcionan una función protectora frente a los oxidantes biológicos, disminuyendo la concentración intracelular de radicales libres. Entre ellas destacan la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADPH-quinona oxidoreductasa y la epóxido hidrolasa, entre otras.

El grupo no enzimático, como segunda línea de defensa, está constituida por secuestradores de radicales libres residuales que no hayan podido ser neutralizados por las enzimas antioxidantes. Entre ellos se deben citar: glutatión reducida, ácido úrico, transferrina, lactoferrina, taurina, ceruloplasmina, ubiquinol, bilirrubina, carotenoides como la vitamina A, vitamina E, vitamina C, butilhidroxitolueno (BHT), melatonina, entre otros.

Una vez superados los mecanismos antioxidantes del organismo es imposible inactivar la reactividad química de las ERO o ERN, presentándose el estado metabólico de estrés oxidante, que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células.

Las especies reactivas, generadas en situación de estrés oxidante, pueden iniciar procesos patológicos graves y favorecer su progresión debido al impacto que tienen las ERO o ERN en las proteínas. Pueden afectar a proteínas de señalización de gran importancia biológica al inducir un aumento o disminución de su función, o la pérdida de esta.

Radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS o ERO siglas en inglés)

Los electrones en los átomos y moléculas ocupan las regiones del espacio conocidas como orbitales. Cada orbital puede contener un máximo de dos electrones. Si un orbital contiene sólo un electrón, se dice que el electrón está desapareado. Un radical libre se define como cualquier especie que contiene uno o más electrones no apareados. El término radical libre y especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) son comúnmente usados simultáneamente, sin embargo, el término ROS es referido a un número de moléculas químicamente reactivas derivadas del oxígeno (O₂). Las ROS incluyen el radical superóxido (O₂⁻), el radical hidroxilo (-OH), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el ácido hipocloroso (HOCl). Las ROS son muy reactivas y tóxicas, dos términos que no son necesariamente iguales (por ejemplo, el H₂O₂ es poco reactivo, pero más tóxico que el O₂, por su habilidad para permear las membranas biológicas y por el tiempo que permanece en la célula)

Especies reactivas de nitrógeno (RNS siglas en inglés o ERN) son referidas al óxido nítrico (NO) y a moléculas derivadas de él, tales como peroxinitrito (ONOO⁻) y dióxido de nitrógeno (NO₂). Las RNS han sido diferenciadas de las ROs debido a que generalmente tienen una vida media más larga que especies como el •OH y el O₂⁻, lo que las hace más dañinas.

Sistemas enzimáticos antioxidantes

En presencia de oxígeno, los organismos han sido forzados a desarrollar mecanismos de defensa frente a las ROS, como son los antioxidantes y las enzimas de degradación de ROS. Los antioxidantes son sustancias biológicas que compiten con sustratos oxidables por las ROS, para inhibir el proceso de oxidación en moléculas fundamentales como las bases nitrogenadas del ADN y los lípidos de membrana, dentro de estos, se encuentra la vitamina C, vitamina E y los polifenoles. Las enzimas de degradación de ROS endógenas son la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx). Adicionalmente, existe otro mecanismo de defensa llamado el sistema tiorredoxina, que actúa no sobre las especies reactivas, sino, en la reducción de algunas moléculas oxidadas.

DESARROLLO

Implicaciones del estrés oxidativo: Mantener el control de los niveles de las especies reactivas, permite que a condiciones bajas y moderadas estas moléculas sean beneficiosas dentro de los procesos celulares. Pese a esto, cuando los niveles de las especies reactivas se elevan pueden generar estrés oxidativo (aumento de ERO), que trae como consecuencia daños celulares irreparables. Las ERO, han sido implicadas dentro de numerosas patologías como son: **Corazón:** trombosis, hipertrofia. **Sistema nervioso central:** Parkinson y demencia. **Articulaciones:** artritis reumatoide. **Tracto gastrointestinal:** pancreatitis y hepatotoxicidad. **Ojos:** cataratas y retinopatía. **Multiorgánicas:** inflamación, intoxicaciones, envejecimiento, isquemia, cáncer, anemia de Fanconi y malaria; **Pulmón:** asma; **Piel:** soriasis y quemaduras. . **Circulatorio:** aterosclerosis; eritrocitos.

En todas estas enfermedades las alteraciones celulares incluyen reclutamiento de macrófagos, daño mitocondrial, interferencia con defensas antioxidantes, aumento del calcio intracelular y

conversión de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa, lo cual puede llevar al organismo a alguna de las siguientes posibilidades: 1. **Adaptación:** ya que hay aumento de la actividad de los sistemas de defensa antioxidante, que protege a la célula frente a daños futuros. 2. **Daño en tejidos:** por daño en lípidos, proteínas y carbohidratos. 3. **Muerte celular:** por necrosis o apoptosis. El estrés oxidativo y los radicales libres son actualmente tema relevante de investigación y atención en el campo científico. A través de su estudio se han comprendido los diferentes fenómenos generados a nivel celular en el desarrollo de diferentes patologías. De igual forma, el estudio exhaustivo de los mecanismos de producción de estrés oxidativo, a través de diferentes métodos de laboratorio y de experimentación animal, han sido la base para comenzar a diseñar estrategias terapéuticas que ayuden a mantener y recuperar el equilibrio entre sustancias oxidantes y prooxidantes, para así evitar el progreso y desarrollo de patologías asociadas a este proceso.

RADICALES LIBRES Y REPRODUCCIÓN

La inmunología, la hematología y los radicales libres están íntimamente relacionados con la reproducción, el área genética y el desarrollo embrionario, así como su relación con la trombofilia o desórdenes hematológicos y la inmunología de la implantación, que implica el mecanismo por el cual el embrión es aceptado en el útero de la madre y convive con ella nueve meses, cuando ese embrión tiene un 50% de aporte paterno y sin embargo no es rechazado.

El Sistema Inmune desempeña un importante rol en el desarrollo de la reproducción femenina normal y patológica. Se ha planteado recientemente, una fuerte asociación entre los trastornos de la fertilidad y las alteraciones funcionales del sistema inmune, que contribuyen al origen y mantenimiento de la infertilidad.

Infertilidad femenina: La confirmación de la existencia del eje neuro-inmuno-endocrino ha registrado a las células del sistema inmune como protagonistas importantes en la dinámica de regulación reproductiva. La evidencia experimental señala una comunicación tridireccional a través de mediadores solubles inmunológicos, hormonales y neuromoduladores. Al respecto se ha descrito un incremento en la producción de la respuesta inmune humoral sistémica, mediada por inmunoglobulinas de clase M (IgM) y G (IgG), como producto de la acción de los esteroides gonadales femeninos.

En cuanto al carácter funcional del aparato genital femenino, se ha descrito que la mucosa que recubre estas vías es una barrera anatómica e inmunitaria de importancia clínica contra la propagación de infecciones transmitidas sexualmente. Esta mucosa se constituye de tejidos reactivos desde el punto de vista inmunitario, los cuales producen respuestas locales contra antígenos extraños, de modo similar a otras superficies inmunitariamente activas, como las vías respiratorias y gastrointestinal.

Respecto a la composición de efectores inmunológicos de estas mucosas, se ha demostrado la presencia en ellas de células plasmáticas que contienen IgA en la lámina propia de las trompas uterinas, endometrio, endocervix y vagina. Además, se han descrito distribuciones singulares de células de Langerhans, linfocitos T CD4 (del inglés, cluster of differentiation 4) positivos y CD8

positivos, en trompas y cuello uterinos, así como a nivel de la vulva.

El tejido linfoide asociado a mucosa del tracto genital femenino, es escaso si se compara con otras mucosas, como la respiratoria y gastrointestinal; además, la producción de inmunoglobulina secretora es a expensas de IgG, y no de IgA como en las mucosas antes mencionadas. Por otra parte, la microbiota vaginal, conformada por microorganismos comensales no patógenos, es otro de los mecanismos de inmunidad innata de gran significación en el tracto genital inferior, debido a su estrecho contacto con el medio externo. El ácido láctico y peróxido de hidrógeno producido por estos agentes inocuos, inhibe el crecimiento de organismos patógenos en esta ubicación anatómica.

Además, la presencia de macrófagos residentes, como principal componente del compartimento ovárico intersticial, tiene un rol fundamental. Este hallazgo ha reforzado el enfoque del fenómeno de la ovulación como una reacción de tipo inflamatoria, en la cual se genera gran cantidad de citocinas como la interleucina 1b (IL-1b), y se produce un elevado flujo de entrada de leucocitos alrededor del ovario.

No solamente se ha verificado la producción de citocinas moduladoras y antivirales por los leucocitos y células epiteliales, sino que también ha sido reportada la expresión temporal de un perfil de péptidos con función antimicrobiana y quimioatrayente, reconocidos como **defensinas humanas**, y la **autofagia de organelos defectuosos** y **microorganismos intracelulares**.

Estos mecanismos inmunológicos, en general, contribuyen a la homeostasis estructural y funcional del aparato ginecológico. La disfuncionalidad de este sistema biológico sobreviene cuando se pierde este equilibrio. La contribución de los mecanismos inmunológicos a la patogenia de los trastornos de la reproducción es amplia. Los componentes inmunitarios que garantizan el éxito de la reproducción, pueden generar un entorno inflamatorio permanente ante un estímulo antigénico, que produce lesión tisular. La implantación fetal normal, considerada como un alotrasplante, exige una reprogramación del sistema inmune materno para generar tolerancia temporal, y evitar el rechazo del feto, que contiene antígenos de origen paterno. La pérdida de esta tolerancia inmunológica provoca entonces reacciones autoinmunes caracterizadas por inflamación desregulada, que involucra a los efectores de la inmunidad innata y adquirida, presentes en el tracto genital femenino.

El desbalance proteico de este ambiente inflamatorio genera predisposición a infecciones. Las perturbaciones en la microbiota vaginal también contribuyen a la persistencia de infecciones patogénicas, como la vaginitis bacteriana y la candidiasis. Este factor, en conjunto con la pérdida de la integridad de la barrera de la mucosa, facilita la penetración de patógenos y coadyuva en el desarrollo de inflamación local.

Un acercamiento al contexto clínico muestra que el síndrome de falla reproductiva autoinmune fue planteado originalmente en mujeres con endometriosis, infertilidad y autoanticuerpos aumentados. Posteriormente, fue observado en otros tipos de trastornos de la reproducción como

el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), así como en la infertilidad de causa inexplicable y también en la fisiopatología de la preeclampsia y abortos espontáneos.

En el caso de la endometriosis, los efectores del Sistema Inmune participan en el desarrollo de su patogenia, lo que ha permitido registrarla como una enfermedad autoinmune, debido a la manifiesta activación policlonal de linfocitos B y a los elevados títulos de autoanticuerpos presentes en el 40 a 60 % de los casos.

La infertilidad de causa inexplicable, diagnóstico aplicado a mujeres cuyas investigaciones estándares ováricas y tubarias son normales pero no logran el embarazo, se ha revitalizado al reconocerse un origen inmunológico. La desregulación de las respuestas inmunitarias y la presencia de autoanticuerpos, pudieran ser candidatos para la etiología de esta variante clínica. Este descontrol molecular se atribuye al fallo de la diferenciación de linfocitos T en células T reguladoras en el contexto uterino, lo cual es crucial para el desarrollo exitoso de la gestación, por medio del mantenimiento de un ambiente tolerogénico frente a la diversidad de antígenos que se generan en esta etapa. En estos casos no solo se han encontrado los autoanticuerpos antes mencionados, sino que también aparecen anticuerpos antiesperma, y lo que resulta más llamativo, antitiroideos.

La inflamación desregulada repercute en reacciones autoinmunes contra las estructuras del aparato reproductor, y afectan su funcionalidad. La presencia de autoanticuerpos y citocinas proinflamatorias, se consideran como marcadores biológicos de estos fenómenos, pues estas moléculas son expresión de la orquestación general de una respuesta inflamatoria.

Existe un nuevo enfoque dentro de la inmunología, el cual considera que el daño que pueda sufrir el endotelio de una placenta que se está vascularizando, debido a una inflamación exacerbada, es la causa más importante del aborto. Para que este proceso inflamatorio se regule, deben existir factores endometriales y placentarios capaces de sistematizar la respuesta de una madre inmunológicamente competente a las moléculas que el embrión hereda del genoma paterno. Estas moléculas son las citoquinas, las cuales determinan la invasión y la angiogénesis.

El estrés oxidativo se define como un desbalance en la producción de especies de radicales libres y nuestra habilidad para deshacernos de ellos, por medio de la actividad de las enzimas antioxidantes presentes en el organismo o mediante la ingesta de compuestos antioxidantes como vitamina C y E dentro de la dieta.

Esto parece ser de gran importancia para el embarazo ya que la presencia de estrés oxidativo puede tener efectos sobre la implantación del embrión, la posibilidad de aborto en la semana 10 a 12 e incluso en la generación de la preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino y el parto prematuro.

Se sabe que el stress oxidativo tiene un rol muy importante en el éxito del embarazo, ya que al haber desbalance de radicales se pueden producir diversas patologías desde la época de la im-

plantación hasta patologías más complicadas en época más avanzada de la gestación.

Aborto y estrés oxidativo: El aborto es una de las complicaciones más comunes que pueden ocurrir durante el embarazo y el 90% de ellas puede prevenirse por inmunoterapia, lo que evidencia la implicancia del rol del sistema inmune en el éxito de la gestación.

Es importante establecer la acción de las enzimas que producen la acción de los radicales libres en la placenta, así como las defensas antioxidantes que las evitan o las eliminan. Existe evidencia de que los abortos producidos entre la semana 10 y 12 de gestación se deben a inhabilidad de la placenta para soportar el stress oxidativo que ocurre en esas semanas del embarazo, en época en que se está estableciendo el proceso hemodinámico fetal con la placenta, por lo que cuando existen defensas antioxidantes inadecuadas que la el trofoblasto no logra superar, se pierde el embarazo. La terapia antioxidante con vitamina E es un preventivo de estos procesos de aborto, por su efecto inmunomodulador que regula la producción de citoquinas disminuyendo el aborto.

Efecto del estrés oxidativo sobre la membrana espermática y la respuesta inmune en semen: Los espermatozoides contienen en su membrana plasmática alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, por lo que son vulnerables al ataque de las especies reactivas de oxígeno (ROS), cuya acción involucra la peroxidación de los ácidos grasos no saturados produciendo cambios en la fluidez de la misma que alteran profundamente el comportamiento espermático. Si bien el gameto masculino posee sistemas que la protegen de la acción de las ROS, un desequilibrio entre agentes prooxidantes y antioxidantes produce lo que se denomina estrés oxidativo (EO), que puede medirse mediante bioensayos, entre los que se encuentra el test MOST, que identifica los efectos que producen los peróxidos grasos sobre la función espermática, registrando su resistencia a la lipoperoxidación. Es una prueba sencilla y de bajo costo, predictora sensible de fertilidad masculina.

La integridad y funcionalidad de la membrana plasmática es esencial para la viabilidad y los cambios fisiológicos necesarios para el proceso de fertilización. Los anticuerpos antiespermáticos alteran su permeabilidad afectando la movilidad y la capacidad fértil. Los macrófagos participan en el inicio de la respuesta inmune como célula presentadora de antígenos y en la fase efectora como célula citotóxica, además de sus funciones moduladoras mediante la liberación de citoquinas.

Cuando se interpreta un espermiograma para predecir fertilidad potencial, la movilidad progresiva es una de las características relevantes. Los mecanismos involucrados son complejos y el stress oxidativo altera la movilidad y la capacidad fecundante.

Estrés oxidativo y preeclampsia: La preeclampsia o hipertensión en el embarazo, se manifiesta en el tercer trimestre y es una patología que afecta a las mujeres a nivel mundial, que afecta sólo a seres humanos. Es descrita como el aumento de la presión sanguínea con incremento de proteínas en la orina y retención de líquidos. En los países menos desarrollados, existe menor acceso al sistema de salud y la mujer no acude al médico, por lo que no se controla desde su inicio el incremento de la tensión arterial y miles de mujeres mueren de preeclampsia.

El stress al que está sometido el cuerpo durante el embarazo es altísimo pero hay una serie de hormonas que protegen al sistema circulatorio y cardiológico de la madre, pero cuando está desbalanceado se producen patologías peligrosas para la madre. Durante la placentación normal, las células citotrofoblásticas extravelosas en las primeras semanas de gestación, colonizan la decidua y el miometrio adyacente del lecho placentario. Este torrente citotrofoblástico en los vasos espirales, destruye y finalmente reemplaza el endotelio de los vasos maternos. El proceso continúa por la invasión de las paredes arteriales, donde también destruyen la estructura elástica muscular de los vasos maternos. Después de las 14 semanas de gestación hay una segunda migración trofoblástica endovascular; dentro de este tiempo la porción intramiometrial de las arterias espirales, se extiende desde su origen hacia los vasos radiales.

El feto no sintetiza glucosa por lo que existe una transferencia constante de este metabolito de la circulación materna a la fetal. La unidad feto placentaria consume hasta 50 % de la glucosa de la madre, por lo que la gestación puede producir estrés oxidativo.

Varios mecanismos están implicados en la elevación de la producción de ERO en el embarazo normal. Ellos pueden ser el estallido respiratorio al que se somete la futura madre; la presencia de nuevos sistemas metabólicos - el feto y la placenta - dentro de ella y el momento del parto. Aunque no todos los efectos producidos por las ERO son indeseables, datos recientes muestran que niveles fisiológicos de estas especies en determinadas etapas de la gestación, regulan la función celular a través del control de la producción y activación de sustancias con gran actividad biológica, capaces de activar muchas vías de señalización intracelular. La invasión trofoblástica indispensable para la implantación disminuye la actividad de las enzimas GSH peroxidasa y GSSG reductasa con lo que se elevan los niveles de H₂O₂ en el útero, esto produce un aumento del radical •OH- con lo que aumenta la fluidez de las membranas y se ayuda a la adhesión del blastocisto.

En el embarazo hay una alta demanda de energía y O₂. Esto eleva el ambiente aeróbico que pudiera ser la causa primaria del estado oxidativo del embarazo. El costo energético medio de un embarazo de 9 meses se ha calculado en 80.000 Kcal, energía que se obtiene de un incremento de los procesos oxidativos lo que lleva aparejado el incremento gradual del consumo de O₂ por lo que se podría decir que en la embarazada se produce un estallido respiratorio. Es de esperar que en este estado de estrés metabólico aumente la producción de ERO, como se ha evidenciado para los valores de MDA, aumentados con respecto a mujeres no embarazadas y en aumento a lo largo de la gestación.

Durante el embarazo, la elevación del óxido nítrico (ON) inhibe la contractilidad uterina y participa en la vasodilatación uteroplacentaria. Su producción en el útero grávido es favorecido por la presencia de las tres isoformas de la óxido nítrico sintetasa, de las cuales la I y la III son estimuladas por la elevación de los estrógenos.

La preeclampsia es una importante causa de morbilidad y mortalidad materna por la que se producen más de 40 % de los partos prematuros iatrogénicos. Genera resistencia vascular

aumentada, vasoconstricción, cambios metabólicos en el ON, lípidos y prostaglandinas, además anomalías en la coagulación. Se produce disfunción vascular de modo que la circulación utero-placentaria permanece en estado de alta resistencia. Contribuye al síndrome la disminución en la síntesis de prostaciclina, poca disponibilidad de óxido nítrico (NO) y una elevada expresión de moléculas de adhesión celular y factores protrombóticos. Todos estos episodios pueden ser el resultado de un severo estrés oxidativo. Si la producción de radical superóxido se incrementa puede dañarse el endotelio vascular, por lo que la placenta es blanco de este tipo de daño.

Hoy mujeres que presentan embarazos con mayor riesgo de padecer preeclampsia. En embarazos en pacientes de bajo riesgo la incidencia de ésta patología hipertensiva es del 7%, pero en los casos de embarazos de alto riesgo aumenta al 20%. Como toda enfermedad inmunológica, depende siempre del padre, por lo que se evidencia en el primer embarazo y va disminuyendo con la multiparidad.

Existen evidencias de que el estrés oxidativo (un desbalance entre los sistemas oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes) ocurre en la preeclampsia y se han establecido hipótesis de que esto promueve un ciclo de eventos que comprometen la “defensa” vasodilatadora, anti-agregante y la barrera funcional del endotelio vascular. El estrés oxidativo es el punto en el que múltiples factores convergen, resultando en las manifestaciones clínicas de la preeclampsia.

La inmunología, la hematología y los radicales libres están íntimamente relacionados con la reproducción. Puede tener relación con un aborto, con la preeclampsia o incluso con inconvenientes en la implantación. Un exceso o un defecto de radicales libres de oxígeno es perjudicial, esto es modulado por las moléculas llamadas citoquinas que son producidas por el sistema inmunológico que funciona como método de control.

En estudios realizados en mujeres con preeclampsia se comprobó que estaban sujetas a estrés oxidativo, pues poseían baja concentración plasmática de vitaminas antioxidantes como las vitaminas C y E. Después de administrar un suplemento de estas vitaminas mejoraron los síntomas hasta la regresión, con el consecuente beneficio para la salud de las madres y los fetos. La relación entre los niveles de inhibidor del activador plasminógeno PAI-1/ PAI-2 verificados en ese estudio constituyó un buen marcador de daño a la placenta y mostró una excelente correlación negativa con los valores de vitaminas antioxidantes. La dosis diaria recomendada es de 1000mg de vitamina C y 400 unidades internacionales de vitamina E.

CONCLUSIONES

Es bien conocido el rol fundamental del Sistema Inmune en el éxito de la reproducción y gestación normal, así como su influencia en la gestación patológica, por lo que es importante el conocimiento de la inmunología y los radicales libres en íntima relación con la reproducción, con la infertilidad femenina, el aborto, los inconvenientes en la implantación y la preeclampsia, que es considerada una enfermedad inmunológica donde el estrés oxidativo desempeña un papel fundamental por los cambios metabólicos en el ON, lípidos y prostaglandinas, que provocan un desorden endotelial difuso, con resistencia vascular aumentada, vasoconstricción

y anomalías en la coagulación.

Las alteraciones funcionales del sistema inmune, contribuyen al origen y mantenimiento de la infertilidad. Los mismos componentes inmunitarios que garantizan el éxito de la reproducción, pueden generar un entorno inflamatorio ante un estímulo antigénico, que produce lesión tisular. La inflamación desregulada repercute en reacciones autoinmunes contra las estructuras del aparato reproductor, y afectan su funcionalidad.

La subestimación de los factores inmunitarios en el escenario clínico omite posibles alternativas diagnósticas y terapéuticas, que pudieran contribuir a incrementar la calidad del enfoque asistencial de diversas patologías. La necesidad de una mirada multidisciplinaria a los trastornos tratados obliga a revisar lo referente a los mecanismos inmunológicos de la reproducción y su participación en la infertilidad, gestación normal y patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avila D., Mardones F, Cardona A., Rodriguez M., Karchmer S.: Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:166
 2. Constanza Corrales L, Muñoz Ariza M M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova* vol.10 no.18 Bogotá jul./dic. 2012. ISSN 1794-2470
 3. Zuluaga Vélez A; Gaviria Arias D. Una mirada al estrés oxidativo en la célula. *Revista médica Risaralda* vol.18 no.2 Pereira jul./dic. 2012
 4. Clapés Hernández S, Rojo Domínguez D, Suarez Román G, et all. Marcadores de Estrés Oxidativo en gestantes con adiposidad y su relación con la salud de los recién nacidos. *Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012. La Habana* 3 -7 de diciembre de 2012. ISBN 978-959-212-811-8
 5. Lewis RM, Cleal JK, Hanson MA. Review: Placenta, evolution and lifelong health. *Placenta*. 2012;33 Suppl:S28-32.
 6. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. Inmunología Perinatal, En: *Bienestar fetal, colectivo de autores latinoamericanos*, Impresión Gráfica: EDUQUIL / Universidad de Guayaquil. Ecuador. Primera Edición, Noviembre 2014: 667-75.
 7. Bove I, Mardones F, Klaps L, Domínguez A. Asociaciones entre el crecimiento prenatal y la antropometría materna en el Uruguay. *Nutr Hosp* 2014; 30 (3): 643-649.
 8. Vykoukal D, Davies MG. Vascular biology of metabolic syndrome. *J of Vascular Surgery* 2011; 54: 819-831
 9. León Toirac E J, Hernández Díaz E B, Cubas Dueñas I, Rodríguez Acosta J, Cabrera-Rode E. Mecanismos inmunológicos e infertilidad femenina. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2015; 34(1):80-92
 10. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. El sistema inmune en la gestación normal y en la preeclampsia. *Rev Latin Perinat* 2015; 18(3).
 11. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. Inmunología perinatal. *FEMINA*. 2014; 42(4):185-192. Disponible en: www.febrasgo.org.br
 12. Riesgo reproductivo. De EcuRed, 14 de noviembre 2012. Disponible en: <http://www.ecured.cu/index.php>
-

13. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cébulo-Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 2011; 25 (1): 39-45..
14. Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Kuribreña JC, Soto Vega E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el Embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011; 37(2):p. 277-287.
15. Urgellés SA, Reyes E, Figueroa M, Palazón A. Infertilidad en pacientes mayores de 35 años. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2012 ; 38(4):530-7.
16. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun*. 2012;38:J266-J274.
17. Mande PV, Thomas S, Khan S, Jadhav S, Khole VV. Immunization with ovarian autoantigens leads to reduced fertility in mice following follicular dysfunction. *Reproduction*, 2012;143:309-23.
18. Yamamoto HS, Xu Q, Fichorova RN. Homeostatic properties of *Lactobacillus jensenii* engineered as a live vaginal anti-HIV microbicide. *BMC Microbiol*. 2013 Jan 8;13:4.
19. Anderson DJ, Marathe J, Pudney J. The structure of the human vaginal stratum corneum and its role in immune defense. *Am J Reprod Immunol*. 2014;71:618-23.
20. Nguyen PV, Kafka JK, Ferreira VH, Roth K, Kaushic C. Innate and adaptive immune responses in male and female reproductive tracts in homeostasis and following HIV infection. *Cell Mol Immunol*. 2014 Sep;11(5):410-27.
21. Sakiani S, Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and humoral immunity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:56-62.
22. Dunbar B, Patel M, Fahey J, Wira C. Endocrine control of mucosal immunity in the female reproductive tract: impact of environmental disruptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 May 6;354(1-2):85-93.
23. Gregorczyk KP, Krzyżowska M. Innate immunity to infection in the lower female genital tract. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013 May 10;67:388-401.
24. Wira CR, Fahey JV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel MV. Regulation of mucosal immunity in the female reproductive tract: the role of sex hormones in immune protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):236-58.
25. Amjadi F, Salehi E, Mehdizadeh M, Aflatoonian R. Role of the innate immunity in female reproductive tract. *Adv Biomed Res*. 2014;3:1.
26. Jayaram A, Orfanelli T, Doulaveris G, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Autophagy and female genital tract infections: new insights and research directions. *BJOG*. 2014 Jun;121(7):801-8.
27. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:861-73.
28. Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of lowgrade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Pharm Des*. 2013;19:5775-91.
29. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front Immunol*. 2013;4:1-13.
30. Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 January;10:37-50.

-
31. Haller-Kikkatalo K, Salumets A, Uibo R. Review on Autoimmune Reactions in Female Infertility: Antibodies to Follicle Stimulating Hormone. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:762541.
 32. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:986789.
 33. Naz RK. Female genital tract immunity: distinct immunological challenges for vaccine development. *J Reprod Immunol.* 2012 Jan;93(1):1-8.
 34. Monach J. Developments in infertility counseling and its accreditation. *Hum Fertil.* 2013 Mar;16(1):68-72.
 35. Álvarez Ponce V A, Alonso Uría R M, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia.* 2014; 40(2):165-174.
 36. Silvera Arenas L A, Menezes D, Arana Pino A, Lenzi H, Barrios de Surbarán C. Enfermedad hipertensiva específica del embarazo (preeclampsia): Estudio de la matriz extracelular (colágeno I y III, fibronectina). *Revista Científica Salud Uninorte.* 2012, 15(1).
 37. Díaz-Yamal I, Ruiz-Wagner C. Papel de la inmunología en la endocrinología ginecológica. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2009, 60(4):348-356.
 38. Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. *Williams obstetricia.* 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 2006; p 647-92.
 39. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. *Obstetricia.* 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
 40. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. *Obstetricia y ginecología.* 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 82-94.
 41. Álvarez Ponce VA, Alonso Uría RM, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. *Revista cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014; 40(2):165-174.
-

LOS GRANDES SÍNDROMES OBSTETRICOS: REFLEXIONES EN LA NATURALEZA DE LAS COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

Dr. Roberto Romero 1

Dr. Eleazar Soto 1,2

Dr. Tinnakorn Chaiworapongsa 1,2

1Perinatology Research Branch, NICHD/NIH/DHHS, Bethesda, Maryland, USA;

2Department of Obstetrics/Gynecology, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA

INTRODUCCIÓN

La evidencia científica indica que el periodo más importante que determina la salud y predisposición a enfermedades en la vida adulta es el periodo intrauterino. (1-3) Los procesos patológicos subclínicos que ocurren durante la vida fetal predisponen a enfermedades que serán diagnosticadas en el adulto (4) como hipertensión, (5-11) patologías coronarias, (4,8,12-14) insuficiencia cardiaca, (15) diabetes, (16,17) obesidad, (18) enfermedad renal, (19) infertilidad, (20-23) enfermedades psiquiátricas (24) etc. La implicación más importante de este concepto es que la prevención de estos procesos tendrá que iniciarse durante la vida fetal.

La Obstetricia y la Perinatología han estado enfocadas en la sobrevivencia materna, fetal y neonatal. El nuevo entendimiento de la importancia del periodo de desarrollo intrauterino hace que nuevas disciplinas se vislumbren como las especialidades del futuro en el siglo XXI. Un ejemplo de lo que no era anticipable cinco años atrás es que un genoma fetal pueda ser descifrado a partir de sangre materna; (25) sin embargo, las complicaciones más comunes del embarazo, como preeclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, retardo del crecimiento intrauterino, siguen sin prevención o tratamiento efectivo.

Porqué las enfermedades obstétricas son tan difíciles de predecir y prevenir? Por qué la medicina avanza y descifra las patologías en otras especialidades pero no en la nuestra? Aproximadamente 20 años atrás, reflexionando en la naturaleza de las alteraciones obstétricas llegué a la conclusión que copiar el modelo de enfermedad del paciente pediátrico o adulto para entender las de la gestación tenía una lógica limitada que impedía el progreso. El embarazo es la única condición en medicina humana donde dos huéspedes con genomas diferentes requieren coexistencia pacífica. Viviparidad genera retos únicos para la adaptación de los dos huéspedes. Entendido de esta forma las enfermedades del embarazo resultan de un problema adaptación materno-fetal. (1)

La Obstetricia se encuentra en una etapa primitiva en su taxonomía nosológica. Los nombres de las complicaciones más frecuentes del embarazo son descriptivos y no nos informan de los mecanismos de enfermedad. (1) Por ejemplo, el diagnóstico "parto prematuro" no nos dice si el problema se debe a una infección intrauterina, (26-29) un insulto vascular, (30-34) o un problema inmunológico. (35-38) El diagnóstico de Preeclampsia simplemente informa acerca de la presencia de hipertensión y proteinuria, pero no aporta información acerca de la causa del

problema (inflamación intravascular, (39-41) deportación del trofoblasto, (42-44) un fenómeno inmune, (45-49) trombofilia (50-53) etc). El diagnóstico de un neonato pequeño para la edad gestacional, no es específico acerca del origen placentario, (54,55) infeccioso, (56) genético (57) etc, del problema de crecimiento fetal. La expectativa de que un test diagnóstico y un tratamiento pueda detectar, prevenir y curar las enfermedades obstétricas, es una visión ingenua que no nos ha ayudado a progresar. Es imperativo que reconozcamos que las enfermedades obstétricas son síndromes y no enfermedades específicas. Sin duda, necesitamos evolucionar de una taxonomía descriptiva de síntomas y signos a una taxonomía fisiopatológica.

El concepto de los Grandes Síndromes Obstétricos nació para llamar la atención a las características únicas de las enfermedades obstétricas, que son: 1) Causas múltiples; 2) Un periodo subclínico prolongado; 3) La naturaleza adaptativa de las manifestaciones clínicas; 4) Enfermedad fetal a pesar de que el diagnóstico de las complicaciones del embarazo dependen de signos y síntomas maternos; y 5) Una relación compleja entre el genoma materno y fetal con los ambientes maternos y fetales.

Es esencial aceptar que Preeclampsia, así como los otros Síndromes obstétricos es un grupo de entidades patológicas y no una sola enfermedad. Así como todas las muertes intrauterinas no se deben a la misma causa, ninguna otra condición obstétrica tiene una etiología única. Por consiguiente, el reto es más importante en la ciencia es descubrir los mecanismos de enfermedad y demostrar causalidad.

La segunda característica de los grandes síndromes obstétricos es que tienen un periodo subclínico prolongado. Por ejemplo, anomalías en el Doppler de las arterias uterinas⁵⁸ o respuestas anormales de la presión arterial en respuesta a la administración de angiotensina II⁵⁹ son detectadas semanas antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas de Preeclampsia. De la misma forma, una infección intrauterina puede preceder días o semanas los síntomas clínicos de parto prematuro o la ruptura prematura de membranas. (60-62) La existencia de un periodo subclínico prolongado genera posibilidades para la detección temprana de los síndromes y tratamiento. Un ejemplo reciente es la detección de un cuello corto con ultrasonido en el segundo trimestre y la administración de progesterona para prevenir parto prematuro. 63-66

La tercera característica de los Grandes Síndromes Obstétricos y quizás el aspecto único que lo diferencia de la enfermedad fuera del embarazo, es que las manifestaciones clínicas resultan de una respuesta adaptativa a procesos patológicos de la unidad materno-fetal. Por ejemplo, un útero isquémico es responsable por un aumento de la presión arterial materna en Preeclampsia. (67,68) La presión arterial elevada no es la causa de la enfermedad sino la consecuencia de un proceso de implantación placentario defectivo, (69) inflamación intravascular, (39-41), disfunción endotelial (70) y un estado anti-angiogénico. (71-74) En modelos experimentales, ligadura de las arterias uterinas para reducir el flujo sanguíneo uterino causa hipertensión materna. Sin embargo, si se realiza una histerectomía, la hipertensión desaparece, lo que sugiere que signos que emanan de la unidad útero-placentaria son los que aumentan la presión arterial materna. Otro ejemplo, es la infección intra-amniótica que puede causar parto prematuro con membra-

nas intactas o con ruptura de membranas. (28,75) El concepto fundamental es que un proceso patológico (vascular o infeccioso) puede llevar al desarrollo de uno de los Grandes Síndromes Obstétricos. Las contracciones uterinas y la hipertensión son las consecuencias de una respuesta adaptativa orientada a maximizar la sobrevida materna o fetal. En el caso de la infección intrauterina, el comienzo del trabajo de parto tiene valor de sobrevida para la madre. El parto prematuro en el contexto de infección sirve para eliminar el tejido infectado y reducir el riesgo de muerte materna. El beneficio evolucionario es que esto permite que la madre mantenga su capacidad reproductiva y consecuentemente aumente su fortaleza para enfrentar los retos en este periodo de la vida humana.

La cuarta característica es que el diagnóstico de los Grandes Síndromes Obstétricos es frecuentemente hecho detectando signos y síntomas maternos. Por ejemplo, la expulsión del líquido amniótico en ruptura prematura de membranas, contracciones uterina en parto prematuro, hipertensión arterial en Preeclampsia, falta de percepción de los movimientos fetales en caso de muerte in-útero. Sin embargo, en la mayor parte de los casos el paciente que sufre el proceso patológico es fundamentalmente el feto. La madre solo expresa las características clínicas del fenómeno adaptativo.

La última característica es que los Grandes Síndromes Obstétricos resultan de interacciones entre el genoma y el ambiente. Sin embargo, la gran diferencia en la enfermedad del embarazo es que hay dos genomas: Uno materno y otro fetal, que pueden reaccionar en forma diferente a cambios ambientales. Adicionalmente, en el embarazo existen dos ambientes, el materno y el fetal. Aun cuando, el ambiente materno influencia importantemente el ambiente fetal, los dos ambientes no son idénticos debido a las características de la placenta y la dinámica del líquido amniótico.

Otra característica importante, es que el genoma materno y fetal pueden no ser compatibles. El ejemplo bien conocido, es aloinmunización RH. Sin embargo, existe evidencia de que la incompatibilidad en ciertos genotipos puede predisponer a preeclampsia, parto prematuro, ruptura prematura de membranas y retardo del crecimiento intrauterino. Los mecanismos responsables por la patología cuando hay incompatibilidad de fenotipo necesitan estudios adicionales. (76-80) Las implicaciones de estos conceptos es que la Obstetricia y la Perinatología moderna tienen que liberarse de los esquemas tradicionales y la taxonomía descriptiva de enfermedad. Es urgente mejorar el entendimiento fisiopatológico de los Grandes Síndromes Obstétricos, identificar biomarcadores tempranos y aceptar que no existe un test o un tratamiento que pueda resolver la complejidad y heterogeneidad etiológica de las enfermedades obstétricas. Los retos son formidables porque con la prevalencia baja de enfermedad, las intervenciones deben de tener un marco de seguridad extremadamente alto porque siempre habrá el riesgo de instituir un tratamiento en falsos positivos. Otro reto inmediato es lograr establecer un riesgo individual para cada Síndrome Obstétrico basado en características clínicas y biomarcadores tempranos en el embarazo. Es importante aceptar que test seriados serán necesarios dado la naturaleza dinámica y la duración de la gestación. Un proceso infeccioso puede ocurrir en el tercer trimestre a pesar de que no exista en el segundo trimestre. Es ingenuo pensar que un test en el segundo trimestre va a poder predecir las complicaciones que puedan ocurrir en el resto del embarazo.

La complejidad de los Grandes Síndromes Obstétricos necesita creatividad para identificar y resolver problemas que no existen fuera del embarazo, para evaluar un paciente no accesible (el feto), para balancear los riesgos maternos y fetales y para entender las consecuencias que se manifestaran clínicamente décadas posteriores de una intervención durante el embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Romero R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996. *J Matern Fetal Neona* 2009;22:636-9.
 2. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neona* 2009;22:633-5.
 3. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:700-7.
 4. Barker DJ. Mothers, babies, and disease in later life. London: Br Med J Publishing Group; 1994.
 5. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259-62.
 6. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
 7. Barker DJ, Godfrey KM, Osmond C, Bull A. The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992;6:35-44.
 8. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-7.
 9. Law CM, Barker DJ, Bull AR, Osmond C. Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch Dis Child* 1991;66:1291-5.
 10. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993;306:24-7.
 11. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307:1519-24.
 12. Barker DJ, Bagby SP. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2537-44.
 13. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:364-8.
 14. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322-7; quiz 466-7.
 15. Barker DJ, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail* 2010;12:819-25.
 16. Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res* 2005;64 Suppl 3:2-7.
 17. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Preterm birth--a risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki birth cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:2623-5.
 18. Salonen MK, Kajantie E, Osmond C, Forsen T, Yliharsila H, Paile-Hyvarinen M, Barker DJ,
-

-
- Eriksson JG. Role of socioeconomic indicators on development of obesity from a life course perspective. *J Environ Public Health* 2009;2009:625168.
19. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, Bossuyt PM, Krediet RT, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:189-94.
 20. Hatzirodos N, Bayne RA, Irving-Rodgers HF, Hummitzsch K, Sabatier L, Lee S, Bonner W, Gibson MA, Rainey WE, Carr BR, Mason HD, Reinhardt DP, Anderson RA, Rodgers RJ. Linkage of regulators of TGF-beta activity in the fetal ovary to polycystic ovary syndrome. *Faseb J* 2011;25:2256-65.
 21. Abbott DH, Barnett DK, Levine JE, Padmanabhan V, Dumesic DA, Jacoris S, Tarantal AF. Endocrine antecedents of polycystic ovary syndrome in fetal and infant prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Biol Reprod* 2008;79:154-63.
 22. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8:127-41.
 23. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997;350:1131-5.
 24. Lahti M, Raikonen K, Wahlbeck K, Heinonen K, Forsen T, Kajantie E, Pesonen AK, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Prenatal origins of hospitalization for personality disorders: the Helsinki birth cohort study. *Psychiatry Res* 2010;179:226-30.
 25. Lo YM, Chan KC, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FM, Zheng YW, Leung TY, Lau TK, Cantor CR, Chiu RW. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med* 2010;2:61ra91.
 26. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;161:817-24.
 27. Romero R, Avila C, Santhanam U, Sehgal PB. Amniotic fluid interleukin 6 in preterm labor. Association with infection. *The Journal of clinical investigation* 1990;85:1392-400.
 28. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, Durum SK. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;160:1117-23.
 29. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1988;159:661-6.
 30. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC, Kraus FT. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;168:585-91.
 31. Combs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993;169:215-23.
 32. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, Rotmensch S, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor
-

- and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;189:1063-9.
33. Brar HS, Medearis AL, DeVore GR, Platt LD. Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: prediction of successful tocolysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1988;159:947-50.
34. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca A, Kusanovic JP, Mittal P, Kim SK, Gotsch F, Erez O, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Pacora P, Ogge G, Dong Z, Kim CJ, Yeo L, Hassan SS. A subset of patients destined to develop spontaneous preterm labor has an abnormal angiogenic/anti-angiogenic profile in maternal plasma: evidence in support of pathophysiologic heterogeneity of preterm labor derived from a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonol* 2009;22:1122-39.
35. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Park JY, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Kim CJ. Maternal HLA panel-reactive antibodies in early gestation positively correlate with chronic chorioamnionitis: evidence in support of the chronic nature of maternal anti-fetal rejection. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:510-26.
36. Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Yoon BH, Kim CJ. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. *PLoS One* 2011;6:e16806.
37. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, Gotsch F, Yoon BH, Chi JG, Kim JS. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010;23:1000-11.
38. Ogge G, Romero R, Lee DC, Gotsch F, Than NG, Lee J, Chaiworapongsa T, Dong Z, Mittal P, Hassan SS, Kim CJ. Chronic chorioamnionitis displays distinct alterations of the amniotic fluid proteome. *J Pathol* 2011;223:553-65.
39. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998;179:80-6.
40. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999;180:499-506.
41. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, Yoon BH, Maymon E, Romero R. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001;185:792-7.
42. Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1998;105:632-40.
43. Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy--its relevance for pre-eclampsia. *Placenta* 1999;20:531-9.
44. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2003;59:153-60.
45. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol* 1999;45:81-8.
46. Loke YW, King A. Immunological aspects of human implantation. *J Reprod Fertil Suppl* 2000;55:83-90.

-
47. Kim YM, Romero R, Oh SY, Kim CJ, Kilburn BA, Armant DR, Nien JK, Gomez R, Mazor M, Saito S, Abrahams VM, Mor G. Toll-like receptor 4: a potential link between “danger signals,” the innate immune system, and preeclampsia? *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193:921-7.
 48. Rademacher TW, Gumaa K, Scioscia M. Preeclampsia, insulin signalling and immunological dysfunction: a fetal, maternal or placental disorder? *J Reprod Immunol* 2007;76:78-84.
 49. Redman CW, Sargent IL. Immunology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:534-43.
 50. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2002;101:6-14.
 51. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109:73-81.
 52. Ganzevoort W, Rep A, De Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:433-45.
 53. Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: a reappraisal. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:118-24.
 54. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011;159:77-82.
 55. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1985;92:39-45.
 56. Peters MT, Lowe TW, Carpenter A, Kole S. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection with abnormal triple-screen results and hyperechoic fetal bowel. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995;173:953-4.
 57. Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;2012:12.
 58. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, Medina L, Edwin S, Hassan S, Carstens M, Gonzalez R. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;196:326 e1-13.
 59. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *The Journal of clinical investigation* 1973;52:2682-9.
 60. Gray DJ, Robinson HB, Malone J, Thomson RB, Jr. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenatal diagnosis* 1992;12:111-7.
 61. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Erez O, Dong Z, Hassan SS, Yeo L, Yoon BH, Chaiworapongsa T. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (<32 weeks) and late (>32 weeks) preterm delivery. *Journal of perinatal medicine* 2012;40:329-43.
 62. Yoon BH, Oh SY, Romero R, Shim SS, Han SY, Park JS, Jun JK. An elevated amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 level at the time of mid-trimester genetic amniocentesis is a
-

-
- risk factor for spontaneous preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001;185:1162-7.
63. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012;206:124 e1-19.
64. Romero R. Vaginal progesterone to reduce the rate of preterm birth and neonatal morbidity: a solution at last. *Womens Health (Lond Engl)* 2011;7:501-4.
65. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011;38:18-31.
66. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;30:675-86.
67. Page EW. On the pathogenesis of pre-eclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972;79:883-94.
68. Page EW. Relation of the fetus and placenta to the decline of hypertension in pregnant rats. *American journal of obstetrics and gynecology* 1947;53:275-8.
69. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011;204:193-201.
70. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989;161:1200-4.
71. Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. *J Matern Fetal Neonatal* 2012;25:498-507.
72. Chaiworapongsa T, Romero R, Savasan ZA, Kusanovic JP, Ogge G, Soto E, Dong Z, Tarca A, Gaurav B, Hassan SS. Maternal plasma concentrations of angiogenic/anti-angiogenic factors are of prognostic value in patients presenting to the obstetrical triage area with the suspicion of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal* 2011;24:1187-207.
73. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Edwin SS, Gomez R, Yeo L, Conde-Agudelo A, Hassan SS. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal* 2009;22:1021-38.
74. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke
-

-
- FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation* 2003;111:649-58.
75. Romero R, Durum S, Dinarello CA, Oyarzun E, Hobbins JC, Mitchell MD. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989;37:13-22.
76. Hill LD, York TP, Kusanovic JP, Gomez R, Eaves LJ, Romero R, Strauss JF, 3rd. Epistasis between COMT and MTHFR in maternal-fetal dyads increases risk for preeclampsia. *PLoS One* 2011;6:e16681.
77. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Erez O, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Bartlett J, Salisbury BA, Anant MK, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Williams SM, Menon R. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;203:361 e1- e30.
78. Edwards DR, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Erez O, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Bartlett J, Friel LA, Salisbury BA, Anant MK, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Menon R, Williams SM. Polymorphisms in maternal and fetal genes encoding for proteins involved in extracellular matrix metabolism alter the risk for small-for-gestational- age. *J Matern Fetal Neona* 2011;24:362-80.
79. Romero R, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Friel LA, Bartlett J, Anant MK, Salisbury BA, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Williams SM, Menon R. Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010;202:431 e1-34.
80. Parimi N, Tromp G, Kuivaniemi H, Nien JK, Gomez R, Romero R, Goddard KA. Analytical approaches to detect maternal/fetal genotype incompatibilities that increase risk of pre-eclampsia. *BMC Med Genet* 2008;9:60.
-

IMPACTO DE LA DIABETES GESTACIONAL EN EL DESARROLLO INFANTIL

Dra. Ma. Teresa Prieto-Sánchez¹

Dr. Matilde Zornoza-Moreno²

Dr. Eliseo Blanco-Carnero¹

Dra. Elvira Larqué³

¹Servicio de Ginecología, Universidad de Murcia

²Servicio de Pediatría, Consultorio Los Garres

³Departamento Fisiología. Facultad de Biología. Universidad de Murcia
Murcia, España.

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) es el trastorno endocrino que más frecuentemente afecta durante el embarazo y ocurre en mujeres, con función pancreática insuficiente para sobreponerse a la resistencia a la insulina, mediada por la secreción placentaria de sustancias diabetogénicas, como la hormona de crecimiento, el lactógeno placentario, la hormona liberadora de corticotropina y la progesterona. Entre las complicaciones más importantes asociadas a la diabetes gestacional se encuentra un riesgo incrementado de preeclampsia, macrosomía fetal, cesárea y otras comorbilidades maternas (trauma obstétrico) y neonatales (problemas respiratorios, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia y eritrocitosis). A largo plazo puede programar metabólicamente al niño hacia la obesidad y otros trastornos del desarrollo (Tabla 1).

TABLA 1
Riesgos de la Diabetes Gestacional para la madre y el hijo

MADRE	HIJO
Polihidramnios	Macrosomía
Hipertensión	Muerte intrauterina
Infecciones genitales y urinarias	Parto traumático y distocia de hombros
Parto complicado	Morbilidad postnatal
Dislipemia	Ingreso en neonatología
Futura diabetes	Posibles alteraciones del neurodesarrollo
	Programación metabólica de obesidad y comorbilidades

La diabetes gestacional se la define como la intolerancia a la glucosa, con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo¹. No obstante, numerosas sociedades científicas internacionales implicadas en el estudio de la diabetes durante el embarazo, como la Organización Mundial para la Salud, el Grupo para el Estudio de la Diabetes y el Embarazo, la Asociación Americana de Diabetes y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, pretenden diferenciar aquellas mujeres en las que probablemente hay diabetes preexistente que por primera vez se diagnostica durante la gestación, de aquellas otras en las que la enfermedad es transitoria y generada por la resistencia a la insulina propia del embarazo. (2-5) Este cambio reconoce el incremento en la prevalencia de diabetes tipo 2 no diagnosticada en mujeres en edad fértil, sin embarazo. (6) Estas organizaciones suelen utilizar el término diabetes gestacional, para describir esta patología cuando se diagnostica durante la segunda mitad del embarazo, mientras que el término “diabetes manifiesta” (“overt diabetes”) hace referencia a la patología identificada al inicio del embarazo, mediante criterios para población general sin embarazo, cuando aún no existe una resistencia a la insulina o ésta es mínima. El término DG también se ha utilizado para diagnosticar pacientes durante el primer trimestre que no cumplen criterios de diabetes manifiesta y sí cumplen los de diabetes gestacional, a pesar de que, los que se aplican para el diagnóstico de la DG no están validados para utilizar durante el primer trimestre.

La prevalencia de DG es muy variable ya que depende de la localización geográfica estudiada, del grupo étnico, del test de screening empleado, de los criterios diagnósticos y de algunas características poblacionales, como la edad media materna en el embarazo y el índice de masa corporal. En general, su prevalencia varía de forma similar a como lo hace la diabetes tipo 2 y se estima globalmente entre un 2-18%. (7,8) La falta de consenso internacional en los programas de screening y en los criterios diagnósticos hace difícil comparar las prevalencias entre las diferentes poblaciones (Tabla 2).

En lo que sí existe unanimidad es en el incremento global de la prevalencia de la diabetes gestacional en los últimos años, debido principalmente al aumento en la edad y el peso de las mujeres embarazadas. (9,10) En 2017, una revisión de Cochrane concluyó que no era posible determinar el mejor procedimiento para identificar correctamente a las mujeres con diabetes gestacional. (11) Probablemente deban realizarse más ensayos clínicos aleatorizados que tengan en cuenta los cambios nutricionales, de hábitos de vida y de composición étnica, para indicar la mejor estrategia en cada país.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES GESTACIONAL CON IMPLICACIONES EN EL DESARROLLO DEL NIÑO

Actualmente, el control glucémico continúa siendo el pilar fundamental del manejo de las pacientes con diabetes gestacional para reducir la frecuencia y la severidad de las complicaciones asociadas. Para lograr este control glucémico el tratamiento se basa en la realización de dieta, ejercicio e insulinización si no se consiguen los objetivos de regularización sólo con dieta. Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos randomizados del US Preventive Services Task Force (2013) demostró que este manejo adecuado de la diabetes gestacional disminuye el riesgo de las principales complicaciones asociadas como la preeclampsia (RR 0.62), la macrosomía

TABLA 2

ENFOQUE DIAGNÓSTICO				
Selectivo		Universal		
NICE		OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA, ACOG, ALAD, DIPSI		
MÉTODO DE SCREENING				
No recomendado (sólo prueba de diagnóstico)		Dos pasos (screening y prueba diagnóstica)		
OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA, NICE, DIPSI		ALAD, ACOG, España		
PRUEBA DE SCREENING				
Prueba de Glucosa en ayunas		Test de O'Sullivan (50 g)	Ninguna	
ALAD	ACOG, España	OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA, NICE, DIPSI		
EDAD GESTACIONAL PARA REALIZAR LA PRUEBA				
Semanas 24-28		Semanas 28-32		
OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA, ACOG, ALAD, NICE, DIPSI, España		Cuba		
CANTIDAD DE GLUCOSA EN EL TEST DIAGNÓSTICO (TSOG)				
100 g		75 g		
ACOG, España		OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA, ALAD, NICE, DIPSI		
NÚMERO DE DETERMINACIONES DE GLUCEMIA EN SANGRE EN EL TSOE				
Una	Dos	Tres	Cuatro	
DIPSI	ALAD, NICE	OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA	ACOG, España	
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES GESTACIONAL				
NDDG	Carpenter & Coustan	OMS estrictos	OMS modificados	Estudio HAPO
España	ACOG	DIPSI	ALAD, NICE	OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA
NÚMERO DE DETERMINACIONES ANORMALES REQUERIDAS PARA REALIZAR DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL				
Una		Dos o más		
OMS, FID, FIGO, IADPSG, ADA, ALAD, NICE, DIPSI		ACOG, España		

Enfoques en relación al diagnóstico de la Diabetes Gestacional según las distintas sociedades científicas: ACOG: Colegio Norteamericano de Obstetras y Ginecólogos.

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes. FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

IADPSG: Grupos de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo.

NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido.

ADA: Asociación Norteamericana de Diabetes.

DIPSI: Grupo de Estudio de la Diabetes en el Embarazo de la India.

FID: Federación Internacional de Diabetes.

HAPO: Estudio sobre la Hiperglucemia y Resultados Adversos en el Embarazo.

NDDG: Grupo Nacional de Datos sobre la Diabetes.

mía (RR 0.5) y la distocia de hombros (RR0.42). Sin embargo, no parece mejorar la incidencia de alteraciones metabólicas neonatales como la hipoglucemia, la hiperbilirrubinemia, ni las complicaciones respiratorias. Tampoco se han encontrado diferencias en cuanto a retrasos de crecimiento, ni en la tasa de partos mediante cesárea ni la ganancia de peso durante el embarazo. (12)

La principal complicación feto-neonatal a corto plazo en las pacientes con diabetes gestacional, que se pretende evitar mediante el tratamiento es el exceso de crecimiento fetal o macrosomía (peso fetal > percentil 90), consecuencia de la hiperglucemia materna. Uno de los principales retos en el seguimiento y tratamiento de estas pacientes es poder diagnosticar de forma precoz este crecimiento fetal excesivo y corregirlo. Además, la identificación de un exceso de crecimiento fetal es útil para identificar a aquellas pacientes que pueden beneficiarse de una cesárea electiva para evitar la distocia de hombros. (13) Sin embargo, no está claro cuál es el momento óptimo para realizar la estimación del peso fetal, si debe hacerse de forma puntual o repetida y si debe hacerse igual en todas las pacientes o individualizar en función del control glucémico materno. En general, se recomienda realizar un único examen ecográfico entre las 36 y las 39 semanas independientemente del grado de control metabólico o de las necesidades de insulina maternas. Algunos autores consideran importante evaluar además el crecimiento fetal al principio del tercer trimestre para identificar una aceleración del crecimiento ya que parece ser un signo de control glucémico no óptimo (14) y puede ser útil para indicar la finalización del embarazo o intensificar el tratamiento materno. Otros autores han propuestos realizar ecografías seriadas en la 28, 32 y 36 semanas, sin que parezca existir un claro beneficio en el recién nacidos sino más bien incrementar la tasa de cesáreas de forma yatrogénica. (15)

Otro tema controvertido en relación a la valoración del crecimiento fetal en las pacientes con diabetes gestacional es que ningún método es lo suficientemente sensible y específico para identificar al feto grande para su edad intraútero. (16) En las pacientes con diabetes gestacional y tratamiento con insulina, un estudio demostró que el peso fetal estimado por ecografía tenía que ser superior a 4.800 g para que hubiera una probabilidad de al menos el 50% de que el feto tuviera un peso al nacimiento de 4.500 g. (17) Varios investigadores han publicado estudios intentando encontrar un método más sensible para identificar el sobrecrecimiento fetal en estas pacientes, como la utilización del índice de líquido amniótico, la valoración del espesor de los tejidos blandos a nivel del muslo, el grosor del cordón umbilical y de la pared abdominal anterior fetal, sin que ninguno de ellos haya podido mejorar la predicción de la macrosomía con respecto a la estimación aislada del peso fetal. (18–21) En varios reportes se defiende la utilización de la medida aislada de la circunferencia abdominal fetal en una ecografía precoz durante el tercer trimestre, como un parámetro útil para decidir la necesidad de insulina en estas pacientes cuando este valor se encuentra por encima del percentil 75. (22,23) Según la American Diabetes Association 24, la medida de la circunferencia abdominal fetal durante el tercer trimestre puede discriminar a los fetos con riesgo de macrosomía y es una medida fácil de realizar y de reproducir durante la ecografía rutinaria. Cuando esta medida se encuentra por encima del percentil 75, es necesaria la intensificación del tratamiento para conseguir glucemias posprandiales más bajas en la madre, por lo que generalmente es necesario añadir insulina a estas pacientes. Del

mismo modo, si la medida se encuentra por debajo del percentil 75, los objetivos glucémicos maternos pueden relajarse porque existe un riesgo menor de macrosomía fetal. (14) En general, son necesarios más estudios para poder comparar distintas estrategias de seguimiento fetal en la prevención de la macrosomía, ya que es un tema clave para la programación de obesidad en estos niños.

PROGRAMACIÓN FETAL DE LA OBESIDAD

A medida que la diabetes afecta de manera creciente a los adultos jóvenes y a las mujeres en edad fértil, gana importancia la comprensión sobre su influencia durante el embarazo sobre la salud del niño y la posible implicación en el origen de enfermedades metabólicas y vasculares en la vida adulta. (25,26) El incremento de la epidemia de la obesidad podría tener su origen en el útero, según las bases de los trabajos de Barker et al (27) y de Gluckman et al (28), constituyendo una de las causas del ciclo intergeneracional de la obesidad y del síndrome metabólico que sufren con mayor frecuencia en la vida adulta: obesidad, hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa. (29)

Durante la vida fetal e infancia temprana, la nutrición puede inducir efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos (hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad) 30. Históricamente, el foco en este campo se fijó en la relación entre el crecimiento fetal intrauterino retardado y las consecuencias adversas sobre la salud; en cambio, varios estudios epidemiológicos han destacado una relación en U entre el peso al nacimiento, el peso en la adolescencia, y la masa grasa en la edad adulta, encontrando un riesgo incrementado tanto en los niños con bajo peso al nacer como en los recién nacidos grandes para su edad gestacional. (31,32)

Para explicar el origen de la macrosomía fetal o de los fetos grandes para su edad gestacional en gestantes con diabetes, la hipótesis clásica propuesta por Pedersen tenía como sustrato principal la glucosa, que atravesaba la placenta produciendo hiperinsulinemia fetal con efecto anabolizante y aumento de la lipogénesis en el feto. (33–35) Sin embargo, cada vez cobra más fuerza la teoría de Freinkel 36 que apoya una alteración más compleja en el ambiente intrauterino de modo que la glucosa, los aminoácidos y los lípidos juegan, un papel importante en la fisiopatología del desarrollo fetal. (37) Una propuesta para explicar el vínculo entre la obesidad materna con la obesidad fetal en madres sin diabetes gestacional, es la “hipótesis de la sobrealimentación en el desarrollo”. Establece que las altas concentraciones maternas de glucosa, ácidos grasos libres y de aminoácidos, producen en el feto en desarrollo, cambios permanentes en el control del apetito, funcionamiento neuroendocrino y en el metabolismo energético, que le van a conducir al riesgo de adiposidad en la vida adulta, con el riesgo acompañante del riesgo del síndrome metabólico y de la enfermedad cardiovascular. (38) Además, la exposición a la diabetes gestacional tardíamente en el embarazo desemboca en un aumento en el peso neonatal, así como a un incremento en la obesidad infantil y juvenil y aumento del riesgo de diabetes tipo 2. (39,40)

El riesgo de que una mujer con diabetes gestacional bien controlada tenga un neonato macrosómico se encuentra relacionado con su índice de masa corporal (IMC) pregestacional. En

comparación a diabéticas gestacionales con normopeso, las gestantes con sobrepeso con un buen control dietético de su diabetes presentan un 50% de riesgo de tener un neonato macrosómico, mientras las que son obesas tienen el doble de posibilidades y el triple si no se encuentran bien controladas. (41) Los niños expuestos intraútero a diabetes gestacional presentan un mayor riesgo de obesidad y diabetes que sus hermanos no expuestos, lo que sugiere que el riesgo incrementado de la descendencia no tiene un origen exclusivamente genético. (40,42) Varios estudios han encontrado una relación entre la diabetes, ya sea de tipo I, II o gestacional con un incremento del IMC durante la adolescencia (43–45), en cambio otros estudios únicamente relacionan la glucemia materna con medidas antropométricas de obesidad en la adolescencia, sin relación con el IMC ni con la resistencia a la insulina 46. No sólo la glucosa parece contribuir a la macrosomía y a la obesidad, estudios han demostrado que los lípidos (triglicéridos y ácidos grasos libres) se correlacionan positivamente con el peso fetal, habitualmente independiente de la obesidad materna o de la glucosa. (47)

Mecanismos potenciales para la programación fetal

Los factores determinantes en el crecimiento y desarrollo del feto son: los factores genéticos, factores maternos y los factores placentarios. Un equilibrio entre estos va a resultar en un recién nacido de peso adecuado, y con un ambiente metabólico óptimo (**Revisar Tabla 1**).

El mecanismo que media la relación entre la diabetes gestacional y el incremento del IMC del recién nacido y de su obesidad en la etapa adulta todavía no se conoce de forma completa, pero en el contexto actual de la sobrealimentación que sufre nuestra sociedad, las evidencias recientes soportan la idea que el balance energético positivo que presentan las madres con alteraciones metabólicas (obesas, diabéticas) y la sobrealimentación durante la gestación, pueden incrementar la predisposición de la enfermedad metabólica en la descendencia. (48,49)

1. Mecanismo potencial de la vía materno-placentaria-fetal endocrina e inmune/inflamatoria

El primer objetivo de la programación de la composición corporal, la función metabólica y el riesgo de obesidad, son las redes neurológicas que regulan el balance energético (apetito, alimentación y gasto energético basal) y los órganos periféricos y tejidos envueltos en la síntesis, consumo de las grasas, almacenamiento y funciones metabólicas (adipocito, hígado, páncreas y músculo). (50)

El hipotálamo ocupa un lugar central en la regulación de la alimentación y el balance energético. Sus neuronas contienen receptores para recibir señales aferentes de los depósitos de grasa (leptina), metabolismo de los nutrientes (insulina), hambre (greлина) y saciedad (péptidos YY), y ellos integran las señales periféricas de los efectores de la ingesta de comida y del gasto energético, previniendo variaciones sustanciales en el nivel del balance energético. (51) También existen regiones cerebrales en la regulación del apetito y de la ingesta de alimentos como la región límbica y el cortex prefrontal. Existen cada vez más evidencias que sugieren que las perturbaciones intrauterinas pueden producir la reorganización de estas vías neuronales, que aumentarían el desarrollo de la obesidad por la alteración de la regulación del apetito, como el incremento de

las concentraciones de insulina y leptina en los recién nacidos de madres obesas. (52,53) Poston y Taylor han desarrollado un modelo de programación de obesidad en ratas, encontrando que las crías de las ratas obesas han ampliado y prolongado la síntesis de leptina neonatal, lo que provoca exceso de exposición de los centros corticales a la leptina produciendo resistencia a la misma y programación de la obesidad. (54) Algunos estudios muestran que los hijos de madres con diabetes gestacional presentan niveles aumentados de leptina en sangre venosa de cordón. (55) No obstante, si se ajustan los datos por la adiposidad fetal, esta diferencia se atenúa en muchos de ellos, lo que lleva a pensar que el efecto de la diabetes sobre la leptina se debe en parte a la mayor adiposidad fetal. (56) Todo ello puede contribuir a la programación de obesidad en estos niños, aunque se necesita en estos casos, más estudios sobre el efecto a largo plazo.

La disminución de la homeostasis de la glucosa/insulina asociada a la edad, en muchos modelos de programación podría ser causada por una disminución en la función pancreática, posiblemente programada en las épocas tempranas del desarrollo. En ovejas, la obesidad materna se asocia con incremento de células de insulina por unidad de área del páncreas, mientras que en la vida extrauterina se va a producir una muerte prematura de las células β , lo que promueve predisposición hacia la obesidad y las disfunciones metabólicas en la vida adulta. (57) En humanos se ha comprobado que los hijos de madres obesas tienen mayor resistencia a la insulina que los hijos de madres delgadas (29), lo cual se evidencia en los hallazgos del estudio HAPO respecto a la asociación entre el incremento del IMC materno y la hiperinsulinemia fetal, incluso tras su ajuste por la glucemia materna. (58)

2. Mecanismo genético, genético-ambiental y epigenético

El peso y la composición corporal son altamente heredables, pero el número de genes conocidos nos justifican una modesta proporción de su variación. La influencia genética, por si sola, no puede explicar el rápido incremento en la prevalencia de la obesidad en la población porque las características genéticas de la población humana no han cambiado en las últimas tres décadas, pero la prevalencia de la obesidad se ha triplicado durante ese tiempo. (59)

La transmisión de la herencia materna se estima que es mayor que la paterna, lo cual respalda el efecto intrauterino y/o efectos mitocondriales del DNA. Por otra parte, la expresión genética parece variar en función del ambiente dónde se desarrolle. Los cambios epigenéticos en la programación fetal intentan explicar los mecanismos por los que las condiciones ambientales durante el desarrollo pueden producir cambios en la estructura y función de una célula, tejido y órgano a largo plazo. Estos cambios en la función del gen no pueden ser explicados por cambios en la secuencia del DNA y podría ser mitóticamente o meioticamente heredable. Las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del DNA, modificaciones de la histona y pequeño non-coding RNA. (60) Los estudios en primates revelan que existen alteraciones globales y gen específicas en la metilación del DNA, así como modificaciones en la histona con la exposición materna a dietas con alto contenido en grasas. (61) En humanos existen datos recientes, en que perfiles metabólicos alterados en adolescentes de 9-16 años expuestos intraútero a obesidad y diabetes gestacional materna se asocian más con el perfil de metilación del ADN de la descendencia que con su IMC. El metabolismo de los lípidos y los trastornos endocrinos estaban entre

las funciones biológicas más significativas identificadas en el análisis de la ruta de los genes que albergan los CpGs metilados de manera diferencial, lo que respalda la idea de que la metilación asociada a la diabetes gestacional puede desempeñar un papel importante en la transmisión del riesgo metabólico de la madre diabética a la descendencia. (62)

Estudios recientes han demostrado que la microbiota intestinal puede afectar en gran medida el metabolismo del huésped a través de los metabolitos de los microbiomas. (63) Una microbiota disbiótica juega un papel central en el desarrollo de la obesidad. (64) Las madres con diabetes gestacional tienen diferente microbiota que las no diabéticas. (65,66) En embarazadas con diabetes gestacional se observan asociaciones entre géneros proinflamatorios y parámetros metabólicos e inflamatorios en la madre durante el embarazo. (67) Además, recientes estudios muestran que los hijos de madres diabéticas tienen menor diversidad alfa que los de embarazos control. (68) Aunque los mecanismos posibles a través de los cuales las bacterias intestinales puedan influenciar en la génesis de la obesidad se encuentran en investigación, el mecanismo epigenético también se ha postulado como uno de ellos. (69) El efecto de la microbiota en niños de madres con diabetes gestacional con respecto a la programación de obesidad es un tema actual a debate.

Todos estos mecanismos expuestos sugieren que un ambiente materno anormal promovido por la obesidad materna y la diabetes gestacional predispone a un desarrollo embrionario y fetal aberrante. Estos eventos podrían activarse bajo un estado proinflamatorio, que produciría cambios en la expresión génica y una resistencia a la insulina que conducirían a la eventual presentación de un fenotipo anómalo en el recién nacido.

PROGRAMACIÓN DE ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE MADRE CON DIABETES GESTACIONAL

Cada vez existe un mayor conocimiento de las alteraciones metabólicas que implica la diabetes gestacional para la madre y su hijo. Se postula que la alteración en el transporte selectivo transplacentario de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) podría afectar al neurodesarrollo de los hijos de madres con diabetes gestacional. Zornoza-Moreno et al demostró una disminución en el porcentaje de ácido docosahexaenoico, (DHA), en la sangre de cordón en hijos de madre con diabetes gestacional insulíno-dependiente con respecto al grupo control. (70) La alteración de la estructura placentaria en los embarazos con diabetes gestacional se asocia con disminución del transportador de ácidos grasos Major Super Family Domain 2a (MFSD2a) que transporta selectivamente DHA como lisofosfolípidos. (71)

Desde hace años existen estudios que demuestran influencia de la diabetes gestacional en el neurodesarrollo de los niños, pero la evaluación se realiza en edad preescolar o escolar. Ornoy et al demostraron puntuaciones menores en escalas de inteligencia verbal a los 9 años. (72) Este mismo grupo, en trabajos posteriores, demostró también como los hijos de madre con diabetes gestacional y pregestacional presentaban peores puntuaciones en el Test Taper que el grupo control, que se utiliza para detectar inatención e hiperactividad. (73) Existen trabajos posteriores, como el de Dionne et al (2008) en el que se intentó una evaluación del desarrollo del lenguaje

a edad más precoz, reevaluando posteriormente en edad escolar. En este estudio se detectó una influencia de la diabetes gestacional en el lenguaje expresivo a los 18, 30 y 72/84 meses. Los hijos de madre con diabetes gestacional tuvieron una puntuación 0.27-0.41 desviaciones estándar que los controles y presentaron un riesgo 2.2 veces de presentar retraso del lenguaje. Sin embargo, la genética y la influencia de de educación materna moderaban el efecto de la diabetes gestacional en este tipo de lenguaje. (74)

1- Estudio del neurodesarrollo medido con pruebas clásicas

A pesar de haberse detectado problemas de inteligencia e inatención, la evaluación en la etapa escolar es muy tardía, por lo que se ha seguido investigando. En un intento de adelantar la detección de problemas en el neurodesarrollo de los hijos de madres con diabetes gestacional, los niños se han valorado a través de tests clásicos de desarrollo neurológico en el primer año de vida.

La Escala de Bayleys es un instrumento de evaluación del desarrollo mental y psicomotor a edades tempranas. Zornoza-Moreno et al utilizaron la 2ª edición de esta escala para la valoración a los 6 y 12 meses para estudiar cómo afectaba a la programación de neurodesarrollo el que sus madres tuviesen diabetes gestacional durante el embarazo, de lo cual se obtuvieron dos índices, el psicomotor o PDI y el mental o MDI. Estos autores demostraron como los hijos de madre con diabetes gestacional tenían un PDI significativamente menor a los 6 meses. También se comprobó como aquellos hijos de madres que precisaron insulina para su control presentaron unas puntuaciones significativamente menores en el MDI a esta edad, incluso ajustando por factores de confusión tales como género, alimentación con lactancia materna o nivel educativo materno. Los datos siguieron una tendencia similar en la nueva evaluación a los 12 meses, pero sin evidenciarse significación estadística. (70)

Trabajos posteriores, como el del grupo de Torres-Espinola et al también van en la misma línea. Este grupo estudió no sólo la influencia de la diabetes gestacional, sino también del exceso de peso en la madre, utilizando la 3ª edición de la escala de Bayleys a los 6 y 18 meses. Esta última edición de la escala de desarrollo neurológico evalúa 5 aspectos: habilidades cognitivas, lenguaje receptivo, lenguaje expresivo, desarrollo motor fino y motor grueso. A los 6 meses evidenciaron diferencias significativas entre los distintos grupos con respecto a las puntuaciones compuestas de lenguaje y funciones cognitivas, así como del lenguaje expresivo. El análisis post hoc desveló una tendencia a unas mayores puntuaciones en el grupo de hijos de madres diabéticas con respecto al grupo control. A los 18 meses las diferencias evidenciadas con respecto a estos parámetros no se mantuvieron, apareciendo diferencias en las puntuaciones con respecto a la motricidad gruesa. Sin embargo, en el análisis post hoc, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, simplemente una tendencia a mayores puntuaciones en los niños controles con respecto a los hijos de madre con diabetes gestacional. (75)

2- Regulación de ritmos circadianos como marcador de neurodesarrollo

Un reto a tener en cuenta en la evaluación neuropsicológica de los niños es la necesidad de desarrollar metodologías más precisas que permitan evaluar el desarrollo neurológico durante

el primer año de vida. Existen diferentes tests, como el de Brunet-Lézine o el de Bayleys, que miden el desarrollo neurológico global de los niños, proporcionando índices de habilidades motoras y mentales, respecto a grupos controles. No obstante, hasta el momento actual es incierto qué tests son los más sensibles para detectar diferencias sobre el desarrollo del sistema nervioso de los niños y existe un importante factor subjetivo en los mismos. (76) La regulación de ritmos circadianos de temperatura, actividad y sueño a lo largo de los primeros meses de vida se ha postulado como una posible ventana al neurodesarrollo, dado que estos ritmos están controlados por un marcapasos central, como es el núcleo supraquiasmático. A día de hoy existen pocos estudios que hayan investigado la influencia de la diabetes gestacional en la regulación de los ritmos circadianos y su correlación con otros tests de neurodesarrollo.

Zornoza-Moreno et al (77) demostraron que los hijos de madre con diabetes gestacional tratada con insulina presentaron un patrón alterado de maduración de los ritmos circadianos de temperatura y actividad, con un índice de función circadiana (CFI) significativamente menor a los 6 meses. A esto hay que añadir otros parámetros, como la amplitud del ritmo de temperatura y el cociente entre ritmo circadiano de 24 horas típico de un adulto /ritmo ultradiano de pocas horas (P1/Pult) a los 6 meses fueron significativamente menores en este grupo de niños que en los controles. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la concordancia del sueño nocturno de los niños con el período estándar de sueño de sus padres (establecido de 23 a 7 horas) entre los niños del grupo control o aquellos niños pertenecientes al grupo de hijos de madre con diabetes gestacional.

Además, existe una asociación entre los niveles de DHA de sangre de cordón con la puntuación del PDI a los 6 meses de edad ($R = 0.270$, $p = 0.049$), incluso ajustando por edad gestacional, sexo, nivel educacional materno, semanas de lactancia materna exclusiva, HbA1c materna o IMC materno en el momento del parto. También se confirmó la correlación inversa entre el porcentaje de DHA en sangre de cordón con los valores de variabilidad intradiaria de la actividad a los 6 meses ($R = -0.239$, $p = 0.043$), que evalúa la faceta motriz del desarrollo del niño y confirma la asociación entre mayores niveles de DHA y un ritmo circadiano de actividad más maduro, refutando las teorías previas que asocian los LC-PUFAs y neurodesarrollo.

Cheruku et al. (78) describieron mayores niveles de DHA en plasma materno durante el embarazo asociado con patrones neonatales de sueño más maduros en los hijos de estas gestantes. Zornoza et al. (70) también describieron como el DHA materno se correlacionaba con un mejor ritmo de sueño del niño a los 6 meses y mayor índice de función circadiana o CFI. No obstante, queda mucho por investigar aún sobre marcadores precoces y mecanismos fisiopatológicos que expliquen el retraso en el neurodesarrollo en los hijos de madre con diabetes gestacional.

ALIMENTACIÓN INFANTIL EN HIJOS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL

Los hijos cuyas madres han sufrido diabetes durante la gestación deben considerarse como un grupo de riesgo para el desarrollo de exceso de peso a lo largo de la infancia. Es por ello que es muy importante conocer la posible influencia que pueden tener factores como la lactancia materna o la alimentación en los primeros años de vida en la programación de un mayor riesgo de

obesidad. La influencia de la alimentación infantil en los primeros meses de vida sobre el desarrollo de obesidad es objeto de numerosos estudios en niños sanos. Varios meta-análisis indican que la lactancia materna reduce el riesgo de obesidad en los niños (79–83) mientras que en otros estudios no se observa efecto. (84) La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia exclusiva hasta los seis meses y sus efectos positivos van más allá que la reducción de obesidad. En el primer año de vida, el índice de masa corporal es usualmente menor en niños con lactancia materna respecto a niños alimentados con fórmula infantil. (85)

En hijos de madres con diabetes gestacional hay ya algunos estudios que están analizando la influencia de la lactancia materna para reducir el riesgo de obesidad. El consumo de leche materna de mujeres diabéticas durante la primera semana de vida se asoció con mayor riesgo de obesidad a los 2 años respecto a si las madres diabéticas usaban leche materna de banco de leche (86,87), lo que cuestionaba la calidad de la leche de las madres diabéticas. No obstante, la composición de la leche materna parece mejorar en unas semanas, probablemente con la regularización de la glucemia materna. (88) De hecho, en estudios con lactancia materna a más largo plazo como el realizado por las Enfermeras en América, se confiere similar efecto de protección contra la obesidad a los 9-14 años a los hijos de madres con o sin diabetes 89. Crume et al (90) demostraron que una lactancia materna adecuada de más de 6 meses, reducía el índice de masa corporal y velocidad de crecimiento en los primeros 9 meses de vida entre los hijos de madres diabéticas (n=89). Recientemente, se ha evaluado el impacto de distintas intensidades de lactancia materna en 464 hijos de madres diabéticas mostrando que una alta lactancia materna en el primer año de vida, reducía el peso del niño en el primer año, con diferencias si se consumía leche materna intensamente entre las primeras 6-9 semanas o si se consumía leche materna desde el nacimiento hasta más de 9 meses de vida entre estos niños. Sin embargo, en el estudio GUSTO en Asia, la lactancia materna más de 4 meses en hijos de madres diabéticas (n=181) no mostraba la reducción en la ganancia de peso que se observaba en hijos de madres no diabéticas en los primeros 3 años de vida (n=835). (91) En otro estudio en China, la lactancia materna en los primeros 3 meses no redujo la asociación de la diabetes con la obesidad en niños (2-8 años) o adolescencia (8-16 años). (92) En mujeres hispanicas los hijos de madres diabéticas (n=232) alimentados con lactancia materna durante 12 meses, tenían 72% de reducción en la prevalencia de obesidad a 2-4 años, comparada con los que no la consumían o lo hacían con menor duración. (93) La intensidad y prolongación de la lactancia parece aconsejable en madres diabéticas para obtener efectos de mejoría en la adiposidad de los niños. La diabetes y la obesidad se suelen asociar con menos duración de la lactancia materna y esta debe ser incentivada en estos grupos de población.

La relación de la lactancia materna con el desarrollo psicomotor también muestra resultados controvertidos. Existen estudios que describen que niños de gestaciones sanas alimentados con lactancia materna tienen un mejor desarrollo psicomotor en los primeros años de vida en comparación con aquellos alimentados con leche de fórmula. (94,95) Otros en cambio, concluyen que no hay suficiente evidencia, lo que se atribuye a limitaciones metodológicas en los estudios. (96,97) Hasta el momento solo dos evaluaciones se han realizado en hijos de madre diabética tratando su efecto en el neurodesarrollo, pero con importantes limitaciones metodológicas. Solo

se dispone de un reporte de lactancia de solo 1 semana, lo que no parece representativo de la composición a largo plazo, (86) y otro con leves asociaciones inversas con el lenguaje, pero cuyas asociaciones se pierden al ajustar por el volumen de leche ingerida. (87) La suplementación materna con DHA parece mejorar los efectos de la lactancia materna sobre el neurodesarrollo (98), pero los resultados no son contundentes. Se necesitarían más evidencias para conocer si la lactancia materna mejora el neurodesarrollo en hijos de madres con diabetes y los mecanismos implicados.

En cuanto a la alimentación después de los 6 meses en hijos de madres diabéticas en el crecimiento y adiposidad no hay estudios. En hijos de madres sin diabetes, no hay consenso sobre el efecto de la introducción de alimentos en el desarrollo de obesidad, aunque se desaconseja el uso de alta proteína tanto en formulas infantiles como en la dieta de los niños. La lactancia materna puede retrasar la introducción de alimentación complementaria, que es más alta en proteína, pero no hay estudios suficientes para hacer una recomendación distinta a la actual en la introducción de alimentación complementaria. Además, el consumo de azúcares libres se debería ser lo más bajo posible, siendo en cualquier caso inferior al 10% de la energía tal y como aconseja la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque este mismo organismo recomienda que disminuir el consumo a menos del 5% de azúcares libres supondría beneficios adicionales para la salud. (99) Estas medidas deberían por precaución realizarse también en hijos de madres con diabetes. En cualquier caso, y mientras no se dispongan de estudios específicos en hijos de madres con diabetes gestacional, se deben recomendar las pautas nutricionales saludables que se usan para reducir obesidad en población general.

CONCLUSIONES

La diabetes gestacional no solo tiene efectos a corto plazo en la madre y en el niño, sino que programa diversas rutas metabólicas relacionadas con la obesidad, enfermedad cardiovascular y alteraciones del neurodesarrollo. Los hijos cuyas madres han sufrido diabetes durante la gestación deben considerarse como un grupo de riesgo para el desarrollo de exceso de peso a lo largo de la infancia.

El riesgo de que una diabética gestacional bien controlada tenga un neonato macrosómico se encuentra relacionado con su índice de masa corporal (IMC) pregestacional.

Uno de los principales retos en el seguimiento y tratamiento de los embarazos con diabetes gestacional es poder diagnosticar de forma precoz el crecimiento fetal excesivo y corregirlo. Se está valorando por distintas organizaciones la conveniencia de incluir parámetros ecográficos y no sólo glucémicos para decidir el tratamiento de las pacientes.

La lactancia materna podría reducir el riesgo de obesidad en estos niños expuestos a la diabetes durante el embarazo. Sin embargo, a pesar de que en hijos de madre no diabética cualquiera que sea la duración de la lactancia materna, parece tener un impacto positivo en el riesgo de obesidad en los niños, la duración de la misma parece tener una mayor importancia en hijos de madre diabética.

La introducción de la alimentación complementaria en el riesgo de obesidad aún es materia de debate, pero hasta el momento no existen estudios en esta línea en bebés expuestos a diabetes gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 21 Suppl 2, B1-167 (1998).
 2. Hod, M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 131, S173 (2015).
 3. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33, 676–682 (2010).
 4. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy* (World Health Organization, 2013).
 5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41, S13–S27 (2018).
 6. Cowie, C. C. et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 33, 562–8 (2010).
 7. Schneider, S., Bock, C., Wetzel, M., Maul, H. & Loerbroks, A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J. Perinat. Med.* 40, 511–20 (2012).
 8. Sacks, D. A. et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 35, 526–8 (2012).
 9. Kim, S. Y. et al. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007–2009. *Am. J. Public Health* 103, e65-72 (2013).
 10. Bardenheier, B. H. et al. Variation in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Among Hospital Discharges for Obstetric Delivery Across 23 States in the United States. *Diabetes Care* 36, 1209–1214 (2013).
 11. Farrar, D., Duley, L., Dowswell, T. & Lawlor, D. A. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8, CD007122 (2017).
 12. Hartling, L. et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann. Intern. Med.* 159, 123–9 (2013).
 13. Rouse, D. J., Owen, J., Goldenberg, R. L. & Cliver, S. P. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 276, 1480–1486 (1996).
 14. Kjos, S. L. & Schaefer-Graf, U. M. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 30 Suppl 2, S200–S205 (2007).
 15. Little, S. E., Edlow, A. G., Thomas, A. M. & Smith, N. A. Estimated fetal weight by ultrasound: a modifiable risk factor for cesarean delivery? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207, 309.e1-6 (2012).
-

16. Johnstone, F. D. et al. Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 103, 747–754 (1996).
17. McLaren, R. A., Puckett, J. L. & Chauhan, S. P. Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. *Obstet.Gynecol.* 85, 565–569 (1995).
18. Hackmon, R. et al. Combined analysis with amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of severe macrosomia at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196, 333.e1-4 (2007).
19. Scioscia, M. et al. Estimation of fetal weight by measurement of fetal thigh soft-tissue thickness in the late third trimester. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 31, 314–20 (2008).
20. Cromi, A. et al. Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 30, 861–6 (2007).
21. Higgins, M. F. et al. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 140, 43–47 (2008).
22. Buchanan, T. A. et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 17, 275–83 (1994).
23. Bonomo, M. et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 30, 237–244 (2004).
24. Metzger, B. E. et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 Suppl 2, S251–S260 (2007).
25. Tam, W. H. et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care* 40, 679–686 (2017).
26. Lowe, W. L. et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA* 320, 1005 (2018).
27. Barker, D. J. & Martyn, C. N. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J. Epidemiol. Community Health* 46, 8–11 (1992).
28. Gluckman, P. D., Cutfield, W., Hofman, P. & Hanson, M. A. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum. Dev.* 81, 51–9 (2005).
29. Catalano, P. M., Presley, L., Minium, J. & Hauguel-de Mouzon, S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 32, 1076–80 (2009).
30. Hall, J. G. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin. Genet.* 72, 67–73 (2007).
31. Druet, C. & Ong, K. K. Early childhood predictors of adult body composition. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 22, 489–502 (2008).
32. Pettitt, D. J. & Jovanovic, L. Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: the U-shaped curve. *Curr. Diab. Rep.* 1, 78–81 (2001).
33. Pedersen J. Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia--hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgrad.Med.J. Suppl-7* (1971).
34. Pedersen J. Course of diabetes during pregnancy. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 9, 342–364 (1952).
35. Pedersen J. Glucose content of the amniotic fluid in diabetic pregnancies; correlations with the maternal blood sugar. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 15, 342–354 (1954).
36. Herrera, E., Lasuncion, M. A., Palacin, M., Zorzano, A. & Bonet, B. Intermediary metabo-

- lism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 40 Suppl 2, 83–88 (1991).
37. Ersanli, Z. O. et al. Lipid metabolism alterations in patients with gestational diabetes mellitus associated fetal macrosomia. *Ann.Ist.Super.Sanita* 33, 411–415 (1997).
38. Armitage, J. A., Poston, L. & Taylor, P. D. in *Obesity and Metabolism* 36, 73–84 (KARGER, 2008).
39. Dabelea, D. et al. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 41, 904–910 (1998).
40. Pettitt, D. J. et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 37, 622–628 (1988).
41. Langer, O., Yogev, Y., Most, O. & Xenakis, E. M. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 192, 989–997 (2005).
42. Hanson, R. L., Elston, R. C., Pettitt, D. J., Bennett, P. H. & Knowler, W. C. Segregation analysis of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians: evidence for a major-gene effect. *Am.J.Hum.Genet.* 57, 160–170 (1995).
43. Cho, N. H., Silverman, B. L., Rizzo, T. A. & Metzger, B. E. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *J. Pediatr.* 136, 587–92 (2000).
44. Malcolm, J. C., Lawson, M. L., Gaboury, I., Lough, G. & Keely, E. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet.Med.* 23, 565–570 (2006).
45. Schaefer-Graf, U. M. et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 28, 1745–50 (2005).
46. Landon, M. B. et al. The relationship of maternal glycemia to childhood obesity and metabolic dysfunction †. *J. Matern. Neonatal Med.* 1–9 (2018). doi:10.1080/14767058.2018.1484094
47. Kitajima, M. et al. Maternal serum triglyceride at 24–32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet.Gynecol.* 97, 776–780 (2001).
48. Godfrey, K., Inskip, H. & Hanson, M. The Long-Term Effects of Prenatal Development on Growth and Metabolism. *Semin. Reprod. Med.* 29, 257–265 (2011).
49. Godfrey, K. M. et al. Epigenetic Gene Promoter Methylation at Birth Is Associated With Child's Later Adiposity. *Diabetes* 60, 1528–1534 (2011).
50. Entringer, S. et al. Fetal Programming of Body Composition, Obesity, and Metabolic Function: The Role of Intrauterine Stress and Stress Biology. *J. Nutr. Metab.* 2012, 1–16 (2012).
51. Bouret, S. G. Early Life Origins of Obesity: Role of Hypothalamic Programming. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 48, S31–S38 (2009).
52. Freeman, D. J. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 15, 113–8 (2010).
53. Misra, V. K. & Trudeau, S. The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 19, 416–21 (2011).
54. Kirk, S. L. et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One* 4, e5870 (2009).
55. Teague, A. M. et al. Cord blood adipokines, neonatal anthropometrics and postnatal growth in offspring of Hispanic and Native American women with diabetes mellitus. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 13, 68 (2015).

-
56. Okereke, N. C., Uvena-Celebrezze, J., Hutson-Presley, L., Amini, S. B. & Catalano, P. M. The effect of gender and gestational diabetes mellitus on cord leptin concentration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 798–803 (2002).
 57. Ford, S. P. et al. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 297, R835–43 (2009).
 58. Catalano, P. M. et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 35, 780–6 (2012).
 59. Ogden, J. & Flanagan, Z. Beliefs about the causes and solutions to obesity: a comparison of GPs and lay people. *Patient Educ. Couns.* 71, 72–8 (2008).
 60. Drake, A. J. & Reynolds, R. M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardio-metabolic disease risk. *REPRODUCTION* 140, 387–398 (2010).
 61. Aagaard-Tillery, K. M. et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J. Mol. Endocrinol.* 41, 91–102 (2008).
 62. Hjort, L. et al. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight* 3, (2018).
 63. Bäckhed, F. Programming of host metabolism by the gut microbiota. *Ann. Nutr. Metab.* 58 Suppl 2, 44–52 (2011).
 64. Kvit, K. B. & Kharchenko, N. V. Gut microbiota changes as a risk factor for obesity. *Wiad. Lek.* 70, 231–235 (2017).
 65. Crusell, M. K. W. et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 6, 89 (2018).
 66. Wang, J. et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut* 67, 1614–1625 (2018).
 67. Ferrocino, I. et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci. Rep.* 8, 12216 (2018).
 68. Su, M. et al. Diversified gut microbiota in newborns of mothers with gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 13, e0205695 (2018).
 69. Li, Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front. Genet.* 9, 342 (2018).
 70. Zornoza-Moreno, M. et al. Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers? *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 931–7 (2014).
 71. Prieto-Sanchez, M. T. et al. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin.Nutr.* (2016).
 72. Ornoy, A., Wolf, A., Ratzon, N., Greenbaum, G. & Dulitzky, M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* (1999). doi:10.1136/fn.81.1.F10
 73. Ornoy, A., Ratzon, N., Greenbaum, C., Wolf, A. & Dulitzky, M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 14 Suppl 1, 681–689 (2001).
 74. Dionne, G., Boivin, M., Seguin, J. R., Perusse, D. & Tremblay, R. E. Gestational Diabetes Hinders Language Development in Offspring. *Pediatrics* 122, e1073–e1079 (2008).
-

-
75. Torres-Espinola, F. J. et al. Maternal Obesity, Overweight and Gestational Diabetes Affect the Offspring Neurodevelopment at 6 and 18 Months of Age – A Follow Up from the PREOBE Cohort. *PLoS One* 10, e0133010 (2015).
 76. Carlson, S. E. Behavioral methods used in the study of long-chain polyunsaturated fatty acid nutrition in primate infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 268s–274s (2000).
 77. Zornoza-Moreno, M. et al. Influence of gestational diabetes on circadian rhythms of children and their association with fetal adiposity. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 29, 483–491 (2013).
 78. Cheruku, S. R., Montgomery-Downs, H. E., Farkas, S. L., Thoman, E. B. & Lammi-Keefe, C. J. Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state patterning. *Am. J. Clin. Nutr.* 76, 608–13 (2002).
 79. Weng, S. F., Redsell, S. A., Swift, J. A., Yang, M. & Glazebrook, C. P. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch. Dis. Child.* 97, 1019–26 (2012).
 80. Arenz, S., Ruckerl, R., Koletzko, B. & von Kries, R. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int. J. Obes.* 28, 1247–1256 (2004).
 81. Owen, C. G., Martin, R. M., Whincup, P. H., Smith, G. D. & Cook, D. G. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 115, 1367–77 (2005).
 82. Horta, B. L., Loret de Mola, C. & Victora, C. G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 104, 30–7 (2015).
 83. Patro-Gołąb, B. et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes. Rev.* 17, 1245–1257 (2016).
 84. Martin, R. M. et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: a randomized trial. *JAMA* 309, 1005–13 (2013).
 85. Rogers, S. L. & Blissett, J. Breastfeeding duration and its relation to weight gain, eating behaviours and positive maternal feeding practices in infancy. *Appetite* 108, 399–406 (2017).
 86. Plagemann, A. et al. Impact of early neonatal breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 28, 573–8 (2005).
 87. Rodekamp, E., Harder, T., Kohlhoff, R., Dudenhausen, J. W. & Plagemann, A. Impact of breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period. *J. Perinat. Med.* 34, 490–6 (2006).
 88. Dugas, C. et al. Postnatal Prevention of Childhood Obesity in Offspring Prenatally Exposed to Gestational Diabetes mellitus: Where Are We Now? *Obes. Facts* 10, 396–406 (2017).
 89. Mayer-Davis, E. J. et al. Breast-feeding and risk for childhood obesity: does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care* 29, 2231–7 (2006).
 90. Crume, T. L. et al. Long-Term Impact of Neonatal Breastfeeding on Childhood Adiposity and Fat Distribution Among Children Exposed to Diabetes In Utero. *Diabetes Care* 34, 641–645 (2011).
 91. Aris, I. M. et al. Infant body mass index peak and early childhood cardio-metabolic risk markers in a multi-ethnic Asian birth cohort. *Int. J. Epidemiol.* 46, 513–525 (2017).
-

-
92. Hui, L. L. et al. In utero exposure to gestational diabetes and adiposity: does breastfeeding make a difference? *Int. J. Obes. (Lond)*. 42, 1317–1325 (2018).
 93. Shearrer, G. E. et al. Association of gestational diabetes and breastfeeding on obesity prevalence in predominately Hispanic low-income youth. *Pediatr. Obes.* 10, 165–71 (2015).
 94. Eickmann, S. H. et al. Breast feeding and mental and motor development at 12 months in a low-income population in northeast Brazil. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 21, 129–37 (2007).
 95. Temboursy, M. C., Otero, A., Polanco, I. & Arribas, E. Influence of breast-feeding on the infant's intellectual development. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 18, 32–6 (1994).
 96. Jain, A., Concato, J. & Leventhal, J. M. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics* 109, 1044–53 (2002).
 97. Keim, S. A. et al. Breastfeeding and long-chain polyunsaturated fatty acid intake in the first 4 post-natal months and infant cognitive development: an observational study. *Matern. Child Nutr.* 8, 471–82 (2012).
 98. Helland, I. B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O. D. & Drevon, C. A. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 111, e39-44 (2003).
 99. World Health Organization. Guideline: Sugars intake for adults and children. Geneva, Switzerland; WHO (2015).
-

CAPITULO VII

**NUTRICION MATERNA
Y RETARDO DEL
CRECIMIENTO FETAL**

NUTRICIÓN MATERNA Y CRECIMIENTO FETAL

Dr. Francisco Mardones Santander

Médico. Especialista en Salud Pública

Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile

INTRODUCCIÓN

La transición nutricional ha significado una reducción en la frecuencia de embarazadas con bajo peso y un significativo aumento del sobrepeso y de la obesidad materna (1,2). Tanto el sobrepeso como la obesidad implican un mayor riesgo de excesivo peso al nacer, diabetes gestacional, trabajo de parto prolongado, cesárea, trauma obstétrico y asfixia perinatal (3). También se ha descrito una fuerte asociación entre la obesidad materna preconcepcional y el riesgo de mayor incidencia de algunos defectos fetales, particularmente espina bífida y malformaciones cardíacas (4). La epidemia de obesidad se concentra en las madres que tienen talla baja y menor ingreso económico, en relación a las madres profesionales o beneficiarias en el sector privado (2, 5, 6).

Un nuevo impulso para preocuparse de la nutrición materna proviene de la evidencia epidemiológica que vincula algunas enfermedades crónicas del adulto, tales como la obesidad, la diabetes mellitus y las cardiovasculares, con el crecimiento fetal restringido o excesivo (7-9). También se han descrito posibles efectos de la nutrición materna durante el embarazo sobre la presencia de enfermedades crónicas en el adulto que son independientes del peso al nacer (10).

Existe un importante papel de los micronutrientes en el desarrollo fetal, sin embargo en éste reporte se analizará exclusivamente lo que respecta a los requerimientos nutricionales de calorías y proteínas en la gestación y la influencia de la antropometría materna en el crecimiento fetal.

I. REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES

Energía

Las primeras recomendaciones sobre aporte energético durante el embarazo se basaron en estimaciones de la energía acumulada en la madre y los productos de la gestación y en estimaciones de gasto energético que incluían mediciones del metabolismo basal y la actividad física (11,12). Para estos cálculos se consideró una mujer "tipo" de 24 años de edad, 163 cm de estatura, con un peso pre-embarazo de 56 kg, un cociente respiratorio durante el embarazo de 0,90 y se asumió que la eficiencia de conversión de la energía contenida en los alimentos a energía metabolizable es de 90%. La talla y el peso utilizados son significativamente superiores al promedio de 156 cm y 48 kg de la mujer chilena y significó que las recomendaciones de ingesta energética derivadas de las mismas, eran superiores a las de la población chileno promedio. Además, las estimaciones internacionales se basaron en una ganancia de peso promedio de 12.5 kg y un peso al nacer promedio de 3.4 kg. De esta manera se llegó a la recomendación de 285 kcal extra al día durante los 280 días de embarazo (Total: 80.000 kcal o 335 MJ).

Los estudios longitudinales realizados desde 1985 permitieron revisar los estimados previos y producir nuevas recomendaciones que se publicaron el año 2004 (13), concluyendo que una mujer promedio saludable y bien nutrida (no definida en términos de peso y talla como lo fue

por los comités anteriores), deberá ganar un promedio de 12 kg (10-14 kg) en el embarazo para que su hijo tenga una alta probabilidad de peso al nacer entre 3.1 y 3.6 kg. Esta recomendación está basada en los resultados del Estudio Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud realizado a inicios de los 90 (14).

Las cifras obtenidas fueron de 321 MJ o 77 000 Kcal para un incremento de peso de 12 kg. El requerimiento extra para el primero, segundo y tercer trimestre, respectivamente, sería: 0.35 MJ/día, 1.2 MJ/día y 2.0 MJ/día (85 Kcal/día, 285 Kcal/día y 475 Kcal/día). El Comité del 2004 recomendó también ganancias de peso mayores para las mujeres de bajo peso al inicio del embarazo y menores para las mujeres con sobrepeso al inicio del embarazo, aunque las cifras específicas de ganancia de peso deseable no fueron especificadas.

Proteínas

El embarazo es un período de necesidades proteicas aumentadas tanto para los requerimientos de la madre, especialmente por la expansión del volumen sanguíneo y el crecimiento de algunos tejidos, como para el crecimiento de la placenta y el feto. Se acepta que se produce un depósito neto de proteínas durante los 9 meses de la gestación de 925 g. Si además se asume una utilización proteica de 70% en una dieta mixta, la mujer promedio necesitaría 8,5 g / día de proteínas extras como máximo de sus necesidades al final del embarazo; con una variabilidad biológica de 15%, la necesidad extra sería de 10 g / día para cubrir las necesidades de la mayoría de las mujeres en etapa de embarazo. El componente que más contribuye al total de requerimientos es el feto para el que se estima un peso al nacer de 3.4 kg. La recomendación de ingesta extra de proteínas coincide con la idea de que la dieta promedio habitual pregestacional contiene aproximadamente 9% de proteínas (15).

Papel de los macronutrientes

La ingesta reducida de macronutrientes, energía y proteínas, resulta en restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) tanto en humanos como en modelos animales (16). Sin embargo, la mayoría de las intervenciones orientadas a mejorar el peso al nacer en grupos de madres en riesgo nutricional mediante suplementación energética y proteica balanceada han tenido un efecto de escasa magnitud (17,18). La única excepción en cuanto a aporte energético es un estudio realizado en Gambia en mujeres donde la restricción calórica de la dieta habitual era considerable (19). Afortunadamente, las situaciones de hambruna son cada vez menos frecuentes en el mundo. Por ello, el interés de los investigadores se ha ido concentrando en nuevos aspectos, tales como el balance de proteínas y carbohidratos en la dieta materna; esto último, porque en la hambruna de Holanda, se observó que los niveles de presión arterial en la progenie adulta está asociado con el balance alterado de los niveles de proteínas y carbohidratos en la dieta del embarazo de sus madres (20).

En varios estudios experimentales la disminución de proteínas en la dieta de animales se ha asociado con una mayor presión arterial (21,22), y una dieta alta en carbohidratos con el desarrollo de alteraciones metabólicas, principalmente hiperinsulinemia, que persiste hasta la edad adulta (23).

II. ANTROPOMETRÍA MATERNA

El peso corporal refleja la constitución general o contextura física de un individuo y está fuertemente influenciado por la estatura. Por esta razón, la evaluación del estado nutricional considera la adecuación del peso para una determinada talla (15). El indicador más utilizado actualmente para relacionar ambas medidas es el índice de masa corporal (IMC). La relación peso/talla estima en forma simple la proporción de grasa corporal. También se ha observado que el grado de adecuación del peso para la talla de la mujer antes del embarazo se correlaciona claramente con el peso al nacer. Debido a su influencia sobre el resultado del embarazo, la evaluación nutricional de la mujer debiera iniciarse lo más precozmente posible, con el fin de facilitar las intervenciones necesarias para asegurar una óptima evolución durante la gestación.

Actualmente la OMS propone estos puntos de corte del IMC para el diagnóstico del estado nutricional de la mujer no embarazada, que indican las siguientes categorías: a) normal: IMC 18,5-24,9; b) bajo peso: IMC < 18,5; c) sobre peso IMC 25-29,9; y d) obesidad: IMC 30 y más. La clasificación de la OMS está basada primariamente en las asociaciones entre IMC y mortalidad: el riesgo menor de mortalidad está asociado con un IMC entre 18 y 25 (24).

En cuanto a las recomendaciones de ganancia de peso durante el embarazo, las primeras recomendaciones de los organismos internacionales fueron establecidas en 1973 y 1985 y estuvieron basadas en los datos de una población bien alimentada de mujeres escocesas, con talla mayor a 160 cm (11, 12). En ese estudio la diferencia entre el peso promedio de término y el peso promedio al final de primer trimestre del embarazo fue de 11.4 kg. Se asumió también, en base a otro estudio, que el promedio de la ganancia de peso del primer trimestre del embarazo es de 1,1 kg. Por tanto, la recomendación fue de 12,5 kg, cifra que fue adoptada universalmente como la ganancia de peso óptima, independientemente del peso y estatura pre-gestacionales, en la mayoría de los países en las décadas de los 70 y 80. Cuando se estableció una influencia significativa del peso pre-concepcional materno sobre el peso del recién nacido, se evidenció que el requerimiento individual de ganancia de peso durante el embarazo dependía del estado nutricional previo y se inició un cambio en las propuestas.

El primer estudio que permitió orientar ganancias de peso proporcionales a la talla materna en relación al estado nutricional preconcepcional fue basado en el resultado de un seguimiento prospectivo de 262 mujeres de bajos ingresos y diversas razas realizado en Nueva York (25). Posteriormente, un estudio análogo realizado en 2.168 mujeres chilenas sanas y con partos de término permitió establecer recomendaciones para todo el rango de estados nutricionales que son proporcionales al estado nutricional materno al inicio del embarazo considerando para este fin la talla de cada individuo (26).

Sin embargo, el patrón en uso en los Estados Unidos desde el año 1990 establece objetivos de ganancia de peso diferentes para las mujeres que inician el embarazo, según cuatro categorías de estado nutricional, sin consideración de la talla materna: bajo peso, normales, sobre peso y obesas (27). Aunque los resultados del embarazo en cuanto al peso al nacer son diferentes en cada una de estas categorías, los puntos de corte para definir las no consideraron la meta de un

peso al nacer óptimo sino que criterios de sobrevida en mujeres no embarazadas. Sin duda, la no consideración de la talla materna en esta norma puede inducir a errores de apreciación sobre el estado nutricional materno. Es muy diferente la ganancia de peso requerida por mujeres altas y bajas. Por ejemplo, una madre de 140 cm y una madre de 180 cm, como se puede deducir de la figura 1 donde se presenta la curva llamada de Rosso y Mardones (RM): la mujer baja que inicia su embarazo a la semana 10 con IMC 22 y a la semana 40 llega con IMC 27,6, deberá ganar 10,8 kg, mientras que la mujer alta, con los mismos valores de IMC en esas semanas, deberá ganar 18,1 kg. Estos casos extremos, pero existentes en nuestra realidad latinoamericana, permiten demostrar la importancia de establecer ganancias de peso proporcionales a la talla.

Se incorporó también en el trabajo antes citado, una definición precisa del resultado del embarazo para orientar las ganancias de peso durante el mismo (26). Este fue definido como un promedio de peso al nacer deseable similar al de toda esta población de mujeres sanas con partos de término. Luego, se estableció el área de normalidad del IMC en la curva RM como la que predice este peso al nacer deseable (26). Esta es la llamada “masa corporal crítica” que predice el peso al nacer que se considera “óptimo”, equivalente al promedio ± 1 d.s. de peso al nacer. El diagnóstico del bajo peso y el sobrepeso materno corresponde a las madres cuyo IMC se ubica por debajo y por arriba de esta masa corporal crítica, la cual equivale al área verde en la figura 1 (28, 29).

El peso al nacer “óptimo” que predice la masa corporal crítica a lo largo del embarazo correspondería al mejor potencial genético promedio de las mujeres chilenas, dado que se incluyeron mujeres sanas de todos los estratos sociales en forma proporcional a la población general. El óptimo en el promedio del peso al nacer ± 1 d.s. de esta área de normalidad variará de población en población y en diversas épocas, de acuerdo especialmente al promedio de talla que tienen las mujeres sanas, asumiendo una baja prevalencia de obesidad.

El concepto de la masa corporal crítica materna en mujeres sanas también corresponde con el IMC deseable durante el embarazo para una población materna sana; esta es la llamada población normal en un documento técnico reciente de la Organización Mundial de la Salud (30); esa población es la que permite establecer la referencia del peso al nacer correspondiente a un crecimiento fetal óptimo en cada sociedad.

El Ministerio de Salud de Chile adoptó el uso de la curva RM como instrumento de evaluación de la embarazada en 1987; otros países de Latino América también la utilizan en sus programas de salud. Este Ministerio modificó el año 2005 los puntos de corte del área de normalidad antes indicada, utilizando una propuesta de Atalah y colaboradores (AEA) (31). A partir del año 2005 se observa en la vigilancia nutricional nacional de la embarazada una reducción aparente de la obesidad y del bajo peso durante la gestación.

Certeza diagnóstica de tres Guías para predecir crecimiento fetal inadecuado y evaluar el estado nutricional de la embarazada

Las tres curvas son de amplio uso en diferentes poblaciones en el mundo (32); especialmente en

países desarrollados en el caso de la curva del IOM (27) y básicamente en América Latina, en el caso de las curvas de RM y de AEA (29, 31). Nuestro grupo ha publicado recientemente tres investigaciones que comparan las curvas antes indicadas usando grandes bases de datos de Chile y Uruguay (32-35). Los estudios concluyeron que el patrón AEA y que el patrón del IOM tienen una menor sensibilidad que el patrón RM para detectar la población gestante, en riesgo de tener un recién nacido con alteraciones en el crecimiento fetal estimado según antropometría, por lo que, el cambiar los puntos de corte de normalidad definidos en la curva RM por aquellos de AEA y del IOM, significa una disminución en la capacidad de detectar pacientes en riesgo de tener recién nacidos vivos con peso excesivo y peso bajo al nacer. Como las intervenciones dependen de la detección de población en riesgo, este grupo de pacientes, tanto las madres de bajo peso como un grupo de madres obesas, deja de recibir apoyo nutricional orientado a limitar la ganancia de peso excesiva o a lograr el incremento de peso recomendado, respectivamente, en estos subgrupos.

Un ejemplo de estos estudios fue el análisis comparativo que se realizó entre las propuestas del IOM y RM con datos del Uruguay (35). En esa investigación los criterios de exclusión fueron: mujeres con antecedente de enfermedad crónica, que tuvieron ganancia de peso gestacional (GPG) mayor a 35 kg o pérdida de peso gestacional mayor a 5 kg, o que presentaron antecedentes de consumo de alcohol, tabaco, drogas y patología del embarazo (síndrome hipertensivo de la gestación o diabetes mellitus gestacional). Se incluyeron sólo las embarazadas con partos únicos de término (con edad gestacional de parto entre 39 y 41 semanas) y niño nacido vivo. Los otros criterios de inclusión fueron: mujeres ≥ 18 años, estatura 1,30 a 2,00 m, con peso pre gestacional registrado y con al menos 6 controles de salud durante el embarazo. Se utilizaron los puntos de corte del IMC según patrones IOM 2009 y RM para definir estado nutricional al inicio del embarazo. El cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), se realizó en relación a la presencia de indicadores de crecimiento fetal inadecuado en los estados de nutrición materno no deseables. Se analizaron los resultados de 23.832 mujeres embarazadas sanas. La mayoría de ellas tuvo edad materna entre 22,70 y 34,25 años, IMC entre 20,16 a 28,74 kg/m², con proporción algo mayor de mujeres multíparas que primíparas. La gran mayoría de los recién nacidos tuvieron una edad gestacional de 39 y 40 semanas. La comparación se realizó para las categorías de estado de nutrición materno bajo peso y sobrepeso-obesidad en el diagnóstico de recién nacidos con talla al nacer < 50 cm o peso al nacer ≥ 4000 g y peso al nacer < 3000 g (Tabla 1). La curva RM mostró valores de sensibilidad más altos que el criterio de los Estados Unidos; los valores predictivos fueron similares. Por tanto, se sugirió evaluar el estado nutricional al inicio del embarazo con la curva RM en Uruguay.

Conclusiones y recomendaciones

La nutrición materna tiene un rol fundamental en la promoción de la salud materno-infantil y existe evidencia creciente que un adecuado crecimiento y desarrollo prenatal e infantil podrá prevenir la obesidad y la epidemia de las enfermedades crónicas (36).

Los estudios relativos al rol de los macronutrientes son todavía escasos, mientras que los estudios relativos a la antropometría materna han demostrado su clara influencia en el crecimiento

fetal. Es necesario considerar adecuadamente el rol de la talla materna, que ha sido destacado recientemente para tres países del cono sur de América latina, Argentina, Chile y Uruguay. (37). En mujeres altas de países desarrollados existe consenso en este momento que las guías del IOM son las más adecuadas de ser aplicadas (36, 38). Sin embargo, esta consideración parece ser especialmente beneficiosa para las mujeres de estado nutricional bajo peso y se ha planteado que para las mujeres obesas y sobrepeso las guías de ganancia de peso del IOM debieran ser más limitadas (38). Un estudio en 678.560 mujeres alemanas mostró que en aquellas con obesidad y sobrepeso la ganancia de peso dentro de los límites de las guías del Instituto de Medicina resultó en una menor incidencia de pre-eclampsia y de cesáreas no electivas (39); sin embargo, estas mujeres presentaron a su vez mayor incidencia de diabetes gestacional, niños pequeños para la edad gestacional, partos prematuros y mortalidad perinatal que aquellas mujeres que presentaron ganancias de peso más reducidas (entre los percentiles 25 y 75 de los datos de estas mujeres).

El IOM diseñó sus recomendaciones para ser utilizadas en mujeres de los Estados Unidos, aunque sugirieron que también podrían ser aplicables para mujeres de otros países desarrollados (40). Se ha señalado en una reciente publicación que la talla materna es claramente mayor en los Estados Unidos que en países en desarrollo y por tanto es necesario considerar su posible influencia para usarla como guía en estos últimos (38). La talla materna en países en desarrollo como Ecuador y Chile tiene promedios recientes de 1,52 cm (41) y de 156,1 cm (37).

Los tres estudios comparativos de los diferentes patrones sobre su habilidad diagnóstica que fueron presentados, concluyeron que la curva RM es la que tiene mejor sensibilidad para identificar a las embarazadas cuyo crecimiento fetal fue inadecuado (33-35). Por otra parte, dos importantes publicaciones recientes han argumentado en favor de la utilización de la curva RM en el mundo en desarrollo (36, 38). Ellas señalan que la curva RM ya se usa en varios países latinoamericanos y podría ser adoptada en otros países en desarrollo donde la talla materna es menor que la observada en los Estados Unidos. También indican que con la curva RM se les recomienda a las mujeres más bajas y a las mujeres más altas que ganen proporcionalmente más y menos peso, respectivamente, que a las mujeres de talla promedio.

BIBLIOGRAFIA

1. Albala C, Vio F, Kain J, Uauy R. Nutrition transition in Chile: determinants and consequences. *Public Health Nutr.* 2002; 5: 123-8.
 2. Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Matern Child Nutr.* 2005; 1: 77-90.
 3. Donoso E. Control Prenatal. En: Oyarzún E (ed). *Manual de alto riesgo obstétrico*. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile, 1997; 13-26.
 4. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161: 745-50.
 5. Mardones F, Mallea R, Villarroel L, Urrutia MT, Rose SH, Durán E et al. Influencias socioeconómicas y étnicas sobre la talla de las mujeres. *Rev Chil Nutr.*
-

2004^o; 31: 296-304.

6. Mardones F, Tapia JL, Mallea R, Villarroel L. Talla de mujeres embarazadas atendidas en el sistema de salud publico y privado en Chile. *Rev Med Chil.* 2004b; 132: 1483-8.

7. WFIO. Technical Report Series No. 916: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. En: Report of a Joint FAO/WFIO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 2003.

8. Barker DJP. Past obstacles and future promises. En: Gluckman P, Hanson M(eds). *Developmental origins of health and disease.* Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 481-95.

9. Eriksson JG. Patterns of growth: relevance to developmental origins of health and disease. En: Gluckman P, Hanson M (eds). *Developmental origins of health and disease.* Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 223-232.

10. Morton SMB. Maternal nutrition and fetal growth and development. En: Gluckman P, Hanson M (eds). *Developmental origins of health and disease.* Cambridge: Cambridge University Press, 2006; 98-129.

11. WHO. Technical Report Series No. 522: Energy and protein requirement. En: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 1973

12. WHO. Technical Report Series No. 724: Energy and protein requirement. En: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 1985.

13. FAO/WHO/UN. Food and Nutrition Technical Report Series No. 1: Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UN Expert Consultation. Rome: Food and Drug Administration, 2004.

14. WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ.* 1995^o; 73 Suppl: 1-98.

15. Rosso P. Nutrition and metabolism in pregnancy. New York: Oxford University Press, 1990.

16. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol.* 2001; 30: 15-23.

17. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD000032.

18. Kramer MS. Maternal nutrition and adverse pregnancy outcomes: lessons from epidemiology. En: Hornstra G, Uauy R, Yang X (eds). *The impact of maternal nutrition on the offspring.* Vevey: Karger, 2005; 1-10.

19. Ceesay SM, Prentice AM, Cole TJ, Foord F, Weaver LT, Poskitt EM et al. Effects on birth weight and perinatal mortality of maternal dietary supplements in rural Gambia: 5 year randomised controlled trial. *BMJ.* 1997; 315: 786-90.

20. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 485-91.

21. Perez H, Ruiz S, Nunez H, White A, Gotteland M, Hernandez A. Paraventricular-coerulear interactions: role in hypertension induced by prenatal undernutrition in the rat. *Eur J Neurosci.* 2006; 24: 1209-19.

22. Sierralta W, Hernandez A, Valladares L, Perez H, Mondaca M, Soto-Moyano R. Mild prenatal protein malnutrition increases alpha 2C-adrenoceptor expression in the rat cerebral cortex

- during postnatal life. *Brain Res Bull.* 2006; 69: 580-6.
23. Ismail-Beigi F, Catalano PM, Hanson RW. Metabolic programming: fetal origins of obesity and metabolic syndrome in the adult. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291: E439-40.
24. WHO. Report of a WHO/NUT/NCD Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization, 1998b.
25. Rosso P. A new chart to monitor weight gain during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 1985; 41: 644-52.
26. Mardones F, Rosso P. Diseño de una curva de ganancia de peso para la mujer embarazada. *Rev Med Chil.* 1997; 125: 1437-48.
27. Institute of Medicine. 1990. Nutrition during pregnancy: Weight Gain and Nutrient Supplements. Report of the Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy and the Subcommittee on Dietary Intake and Nutrient Supplements During Pregnancy, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C.
28. Mardones F, Rosso P, Marshall G, Villarroel L, Bastías G. Comparación de dos indicadores de la relación peso-talla en la embarazada. *Acta Pediátrica Española.* 1999; 57: 501-506.
29. Mardones F, Rosso P. A weight gain chart for pregnant women designed in Chile. *Matern Child Nutr.* 2005; 1 (2): 77-90.
30. WHO. Report of a Technical Consultation: Promoting Optimal Fetal Development. Nutrition for Health and Development / Making Pregnancy Safer. Geneva: World Health Organization, 2006.
31. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chile.* 1997; 125:1429-36.
32. Scott C, Andersen CT, Valdez N, Mardones F, Nohr EA, Poston L, Loetscher KC, Abrams B. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:167. doi:10.1186/1471-2393-14-167.
33. Mardones F, Rosso P, Villarroel L, Bacallao J, Dominguez A, Passi A, Rojas I, Farias M, Margozzini P. Pregnancy outcomes and the use of two standards to assess adequacy of maternal body mass index in early gestation. *J Dev Orig Health Dis.* 2016; 7 (1): 83-89. doi:10.1017/S204017441500714X.
34. Mardones F, Rosso P, Villarroel L, Burgueño L, Bacallao J, Fariás M. Obesity and underweight diagnoses during pregnancy using two standards. *Ann Obes Disord.* 2018; 3(1): 1021.
35. Mardones F, Rosso P, Bacallao J, González N, Bove I, Burgueño. Comparación de dos patrones de evaluación nutricional del embarazo usando datos nacionales de Uruguay. *Archivos de Ginecología y Obstetricia.* 2017; 55 (2): 63-72.
36. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil L-M, Moore SE, Oken E, Poston L, Ma RC, McAuliffe FM, Maleta K, Chittaranjan P, Chittaranjan SY, Rushwan H, Morris JL. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynecol Obst* 2015;131(S4):S213–S25.
37. Mardones F, Grandi C, Moratorio X. Capítulo 8: Vida fetal y crecimiento saludable. En: Crecimiento saludable. Entre la desnutrición y la obesidad en el Cono Sur. R Uauy, S Carmuega, eds. 1ª. ed. Buenos Aires: Asociación civil Danone para la Nutrición, la salud y la calidad de vida; 2012: 153-174.

-
38. Gluckman P, Hanson M, Seng CY, et al. Pre-conception maternal body composition and gestational weight gain : Nutrition and Lifestyle for Pregnancy and Breastfeeding. En: Nutrition and Lifestyle for Pregnancy and Breastfeeding. Gluckman P, Hanson M, Seng CY, eds. Oxford: Oxford University Press; 2014: 216-220.
39. Beyerlein A, Lack N, von Kries R. Within-population average ranges compared with Institute of Medicine recommendations for gestational weight gain. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1111-8.
40. Institute of Medicine. 1990. Nutrition during pregnancy: Weight Gain and Nutrient Supplements. Report of the Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy and the Subcommittee on Dietary Intake and Nutrient Supplements During Pregnancy, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board. National Academy Press, Washington, D.C.
41. Freire WB, Ramírez-Luzuriaga MJ, Belmont P, Mendieta MJ, Silva-Jaramillo MK, Romero N, Saénz K, Piñeiros P, Gómez LF, Monge R (2014). Tomo I. Encuesta de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años ENSANUT-ECU-2012. Ministerio de Salud Pública/ Instituto Nacional de Estadística y Censos. Quito-Ecuador.
-

ESTRATEGIAS E IMPLICANCIAS NUTRICIONALES PARA EVITAR EL ORIGEN TEMPRANO DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Dra. Marianella Herrera-Cuenca, MD, PhD^{1 2 3}

MSc. Yaritza Sifontes ND, MSc^{1 4}

Dra. Maritza Landaeta- Jiménez MD, MSc^{1 3}

¹ Fundación Bengoa para la Alimentación y Nutrición, Caracas, Venezuela

² Centro de Estudios del Desarrollo (CENDES), Universidad Central de Venezuela

³ Observatorio Venezolano de la Salud

⁴ Escuela de Nutrición, Universidad Central de Venezuela

INTRODUCCIÓN

La malnutrición por exceso o por déficit representa un problema de salud pública en el mundo, la epidemia de sobrepeso y obesidad se ha convertido en uno de los mayores retos de salud pública a nivel global (1). Sin embargo, en el planeta todavía existen más de 900 millones de personas con hambre y de ellos, unos 180 millones son niños en edad preescolar que padecen desnutrición crónica. Esta situación sorprende en un mundo cuya producción de alimentos es suficiente para alimentar a sus habitantes (1).

La mayoría de las situaciones que privan de alimentos a las diferentes poblaciones se inician como consecuencia de desastres naturales o conflictos de distinta índole: religiosos, políticos o de otra naturaleza que terminan explicando la inseguridad alimentaria y el déficit nutricional que los acompaña (2).

En atención con la definición de la FAO según la cual existe seguridad alimentaria (SA), cuando todos tienen acceso en todo momento a alimentos suficientes y nutritivos para cubrir sus necesidades, las situaciones de conflicto y deterioro de los sistemas alimentarios comprometerían una o varias de las siguientes dimensiones: 1- Acceso a los alimentos, 2- Disponibilidad de los mismos, 3- Bio-utilización, 4- Estabilidad de las tres anteriores (3).

La severidad que acentúa el deterioro de la salud, el bienestar y la seguridad de la población, determina la instalación de la emergencia humanitaria cuyo principal impacto se produce en la seguridad alimentaria de los hogares y la disrupción en la cotidianidad de los mismos.

En este contexto la exposición a un ambiente de escasez de alimentos e higiene deficiente constituye una desventaja para el logro de un buen estado nutricional y de salud, particularmente si dicha exposición ocurre durante períodos críticos del crecimiento como lo es la etapa de los primeros mil días de vida, es decir desde la concepción, desde el inicio del embarazo hasta el final de los primeros dos años de vida, constituyéndose en un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas durante la adultez (4).

Las emergencias humanitarias ameritan respuestas inmediatas que permitan proteger a la población civil, salvar vidas, prevenir el continuo deterioro, y recuperar la salud tanto como sea

posible, para lo cual es primordial identificar si la emergencia es debida a un desastre natural, a un conflicto armado o si responde a eventos diferentes a estos dos, en cuyo caso se habla de emergencia humanitaria compleja (5).

En este capítulo se aborda la emergencia humanitaria compleja para entender cómo diseñar respuestas eficaces para la protección a la población menor de cinco años, se revisarán los criterios de valoración de la desnutrición en este grupo de población y los enfoques de planificación alimentaria que deben considerarse para atender las necesidades alimentarias y nutricionales de esta población expuesta a desventajas ambientales para minimizar los rezagos en su vida adulta.

LA EMERGENCIA HUMANITARIA COMPLEJA Y EL DISEÑO DE LAS RESPUESTAS

El término Emergencia Humanitaria Compleja (EHC) surge en Naciones Unidas en la década de los 80, con la finalidad de caracterizar nuevos conflictos de origen político, de los cuales se genera un tipo de crisis humanitaria con amplios efectos devastadores que amenazan gravemente la vida y el bienestar de las personas sin que haya ocurrido un desastre natural o una guerra (6). Naciones Unidas la define entonces como “una crisis humanitaria en un país, región o sociedad en la que hay una total o considerable ruptura de la autoridad, como resultado de un conflicto interno o externo y que, requiere una respuesta internacional que va más allá del mandato o capacidad de un solo organismo y/o el programa de país de las Naciones Unidas en curso” (IASC, 1994). Dar respuesta a una EHC implica usar marcos y mecanismos de protección internacional en forma simultánea, dado que sus exigencias humanitarias son multifacéticas, hay un gran número de personas en vulnerabilidad extrema y diversos factores actúan en combinación, produciendo una amplia y severa destrucción de las capacidades internas de un país para garantizar los derechos de asistencia y protección de toda la población, incluyendo restricciones al cumplimiento de obligaciones internacionales (7).

Las situaciones de desastre natural, o conflictos armados están mejor documentadas por el hecho que representan escenarios con variables medibles y cuantificables de una manera certera. Puede por ejemplo medirse cuál es la cantidad de viviendas impactadas por una inundación, o las hectáreas donde una cosecha se ha perdido, lo cual permite evaluar el daño y tomar acciones para proteger a la población civil. Además, en los desastres naturales a consecuencia de condiciones climáticas determinadas, es posible inclusive realizar prevención estructurada de los daños. Es importante notar que los eventos climáticos que tienen un impacto en la población, con el uso de tecnologías modernas pueden ser previsibles. Los métodos de predicción meteorológicos pueden conjugarse con otras estrategias, teniendo en cuenta por ejemplo el plan de acción descrito por FAO en su informe “Early Warning, Early action” (8).

Las emergencias humanitarias complejas, suelen manifestarse como crisis de instalación lenta, lo cual complica la identificación y caracterización de los daños, pues estos responden a manejos inadecuados en la gerencia de políticas públicas de los países o corrupción, y en general hay un bloqueo a la estadística de salud, económica y social, pues la mala utilización de recursos modifica para mal los indicadores de seguimiento en cualquiera de las áreas mencionadas (7,8). Lo anterior refleja la importancia de llevar registros con el diagnóstico real en las situaciones de

emergencia cualquiera sea su causa para monitorear el bienestar del crecimiento y desarrollo de los niños durante la etapa tanto de los primeros mil días de vida como de la etapa preescolar hasta los 5 años para minimizar la exposición ambiental negativa que pueda producirse durante una urgencia.

La región de las Américas, en los últimos años ha presentado una importante sucesión de eventos tanto meteorológicos como políticos. Los terremotos ocurridos en Chile y Haití, los huracanes en el área del Caribe incluyendo el que azotó a la isla de Puerto Rico en 2017 y las costas del sur-oeste de los Estados Unidos. A esto se suma la emergencia humanitaria compleja que ocurre actualmente en Venezuela cuyo origen político ha causado el desplazamiento de más de cuatro millones de personas, ambos son algunos de los ejemplos de las emergencias humanitarias que deben ser atendidas apoyándose en las evidencias técnico-científicas para impedir el daño a la población más vulnerable (9,10).

Idealmente las respuestas en una situación de emergencia humanitaria deben constituir un conjunto de acciones integradas por diversos actores, que en coordinación deben lograr la implementación exitosa de dichas acciones. El Estado, sociedad civil, organizaciones no gubernamentales (ONG), sector privado, academia y agencias de cooperación internacional cuando el caso lo requiere, deben alinearse para complementarse y ejecutar las acciones de manera eficiente, delimitando los campos de trabajo para no replicar acciones, y asumir cada una, la responsabilidad de hacer aquello para lo cual está preparada, tal y como se espera en las acciones de políticas públicas tradicionales, pero en este caso aquellas dirigidas a cubrir y recuperar la emergencia (11,12).

La atención en las emergencias en curso, comprenden varios aspectos dependiendo de la fase en la cual se encuentre. En principio es imprescindible la atención de las necesidades inmediatas, en particular y para el caso que nos ocupa, de la población de embarazadas y de niños desde el inicio de la gestación y el final de los primeros cinco años de edad, en segundo lugar la información y promoción de medidas básicas de higiene y en tercer lugar el reforzamiento de las capacidades al personal de salud local (médicos y enfermeras) para que puedan participar en las acciones de respuesta humanitarias destinadas a mitigar el daño biológico en esta etapa crítica del crecimiento y desarrollo (10). Los manuales de emergencia de las diferentes agencias internacionales de cooperación son herramientas estandarizadas útiles al igual que la Clasificación Integrada de las fases de inseguridad alimentaria (IPC, por sus siglas en inglés) para jerarquizar la severidad y la magnitud de la inseguridad alimentaria y las respuestas esperadas. Incluso cuando los eventos son por desastres naturales pueden realizarse medidas de prevención a la población expuesta (9,11).

En el análisis de riesgos que implica la evaluación y documentación de las emergencias humanitarias, el establecer el nivel de seguridad alimentaria de la población es sumamente importante, más aún cuando se quiere evaluar lo que ocurre en el transcurso de los primeros mil días de vida y luego de la edad preescolar dentro de estas situaciones, pues el deterioro del bienestar de los hogares será un reflejo de lo que ocurre en el individuo, en el entendido, que la provisión de

alimentos de los hogares es fundamental para garantizar una adecuada ingesta de los mismos (8,10).

El conocimiento generado a través de la investigación bien diseñada y bien implementada antes, durante y después de una emergencia, es crítico en el desarrollo de las capacidades para lograr la preparación necesaria y la respuesta adecuada dirigida a prevenir, mitigar los daños y a apoyar la recuperación (8,9), pues la comprensión de las causas es un factor fundamental para el abordaje de los problemas que surgen antes, durante y después de la emergencia, que también ayudará a la resolución eficaz de los mismos.

VALORACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN DE LOS NIÑOS Y NIÑAS DE 0-5 AÑOS DE EDAD

Indicadores nutricionales

La desnutrición es una enfermedad que afecta principalmente a los niños y a las niñas más desfavorecidos, con problemas de servicios básicos, de inseguridad alimentaria y pobreza. La desnutrición causa profundas alteraciones de las funciones fisiológicas y del metabolismo, deteriora la composición corporal, el crecimiento físico y el desarrollo psicosocial. La severidad de estas alteraciones depende de la edad de inicio, del tiempo de duración, de la intensidad del déficit, de la calidad de la dieta y del nivel de pobreza.

Actuar temprana y oportunamente como lo requiere la emergencia humanitaria compleja exige el conocimiento real de la situación nutricional, cuya respuesta se encuentra en las actuales definiciones y estimaciones de la desnutrición, incluida la desnutrición aguda moderada o severa que se basa en los patrones de crecimiento infantil entre los 0 y 5 años de edad publicados en 2006 (13). Los indicadores recomendados para el diagnóstico de la desnutrición aguda son el peso para la talla y el perímetro del brazo y para el diagnóstico del retraso en talla el indicador talla para la edad (14).

La desnutrición aguda moderada se define como una puntuación Z del indicador peso para la talla entre -2 y -3 DE y puede acompañarse de delgadez debido a la pérdida reciente de peso.

La desnutrición aguda severa se define como una puntuación Z del peso para la talla inferior a -3 DE con respecto a la mediana de los patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Puede acompañarse de edema bilateral y emaciación.

El perímetro braquial, es la medida de la circunferencia media del brazo, cuya validez para ser utilizada por los agentes de salud comunitarios o personas voluntarias para identificar a los niños con desnutrición aguda severa fue reconocida desde el año 2007, por la OMS, el Programa Mundial de Alimentos (PMA), el Comité Permanente de Nutrición del Sistema de las Naciones Unidas y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Con ayuda de una cinta plástica de colores expresada en centímetros (cm) es posible realizar esta medición en niños y niñas. Una medición inferior a 11,5 cm en niños y niñas de 6 a 59 meses, es signo de desnutrición aguda severa y se asocia con alto riesgo de mortalidad por desnutrición (15).

El retraso en talla se define como una puntuación Z del indicador talla-edad por debajo de $-2DE$ y se asocia con déficit nutricional prolongado que afecta negativamente el crecimiento, debido a una baja ingesta prolongada de todos los nutrientes. Este se presenta con mayor frecuencia en hogares vulnerables, con inseguridad alimentaria y deficiencia en el acceso a servicios de salud, agua y saneamiento básico. El retraso en talla es más severo si se inicia a edades tempranas, asociado a bajo peso materno, peso y talla bajos al nacer, prácticas inadecuadas de lactancia materna y alimentación complementaria, y enfermedades infecciosas recurrentes, entre otros. La recuperación nutricional se entenderá como el proceso en el cual se restablecen progresivamente las funciones metabólicas y fisiológicas en los niños y niñas con desnutrición aguda. El cual se logra a través del manejo médico y nutricional. Los criterios definidos para recuperación nutricional son: puntaje Z del indicador P/T por encima de $-2 DE$, ausencia de edemas por dos semanas consecutivas y niña o niño clínicamente bien y alerta (15).

Los lactantes y niños de entre 6 y 59 meses de edad que tengan un perímetro braquial inferior a 11,5 cm o una puntuación Z del peso para la talla inferior a $-3DE$ según los patrones de crecimiento de la OMS, o que presenten edema bilateral, deberán ingresar de inmediato en un programa para el tratamiento de la desnutrición aguda grave (15).

La OMS ha insistido en que los centros de atención primaria ejerzan una vigilancia del crecimiento que permita identificar a los lactantes y niños más vulnerables y necesitados de recibir intervenciones médicas y nutricionales orientadas a prevenir la morbilidad grave y la mortalidad. Las pruebas epidemiológicas muestran que unas cifras bajas de peso para la talla en decúbito, peso para la talla en bipedestación y perímetro braquial se asocian estrechamente a un riesgo de mortalidad entre 5 y 20 veces mayor.

Respuestas estratégicas a la desnutrición infantil en la emergencia humanitaria

La desnutrición infantil suele aparecer entre los 6 y los 18 meses de edad, cuando el crecimiento del niño y el desarrollo de su cerebro son particularmente rápidos. Los niños pequeños que reciben alimentos complementarios con pocos nutrientes y con unos micronutrientes de baja biodisponibilidad están muy expuestos a padecer desnutrición. Además, el estado nutricional de los niños se deteriora aún más, si los alimentos complementarios se introducen demasiado pronto o demasiado tarde, o si están contaminados. También puede verse afectado por infecciones crónicas, como la debida al VIH.

Los niños con desnutrición aguda severa presentan profundas alteraciones de las funciones fisiológicas y el metabolismo, hasta el punto, que iniciar la realimentación intensiva antes de que se hayan corregido los desequilibrios metabólicos e hidroelectrolíticos, se asocia a altas tasas de mortalidad.

Niños de 0-6 meses: Los lactantes menores de 6 meses con desnutrición aguda severa se deben hospitalizar, si presentan una afección clínica o una complicación médica, una lactancia ineficaz, presencia de edema o por un problema de orden social, tales como viviendas inadecuadas o falta de acceso a agua. Ellos deben recibir la misma atención médica general que los lactantes

con desnutrición aguda severa que tienen 6 meses o más. Las pautas alimentarias deben dar prioridad al establecimiento o restablecimiento de una lactancia natural exclusiva y eficaz por parte de la madre u otra persona responsable del cuidado del niño (15).

En cuanto a la desnutrición aguda severa no complicada, cada vez es más frecuente tratarla en régimen ambulatorio, administrando alimentos terapéuticos listos para el consumo. Estos alimentos pueden consumirse directamente, aportan muchas calorías y tienen un contenido en nutrientes por cada 100 kilocalorías similares al de la leche F-100, que es la alimentación terapéutica utilizada para tratar a los niños con desnutrición aguda severa hospitalizados. Sin embargo, a diferencia de la F-100, los alimentos terapéuticos no necesitan que se les añada agua, por lo que son menos propicios a la contaminación bacteriana. Pueden utilizarse sin peligro en el hogar o en el hospital y no requieren refrigeración.

Niños mayores de 6 meses: Los niños desde los 6 meses de edad pueden consumirlos fácilmente y se ha comprobado que son eficaces en el tratamiento de los niños con desnutrición aguda severa en la comunidad o en el medio hospitalario tras la fase de estabilización. La decisión de asignar a un niño con desnutrición aguda severa a recibir tratamiento hospitalario o ambulatorio deberá basarse fundamentalmente en el estado clínico, incluido el apetito, y en las circunstancias sociales, por ejemplo, en la existencia de una discapacidad o de otras condiciones que pudieran dificultar el tratamiento, tales como problemas importantes de carácter social o de acceso a la atención. La medida de transferir a un niño de la atención hospitalaria a la ambulatoria (es decir, de darle el alta hospitalaria) tras la fase inicial de estabilización debería basarse fundamentalmente en el estado clínico (incluido el apetito), la respuesta al tratamiento y las circunstancias sociales (15).

Cada vez se identifican más casos de desnutrición aguda severa en lactantes menores de 6 meses, pero escasean los datos que describen en qué medida la fisiopatología es igual en esta población y en niños mayores y cómo abordar la alimentación terapéutica, lo que incluye el apoyo a la lactancia natural y el aporte de complementos de esta, si procede.

La prevención primaria de la desnutrición con un enfoque integral, requiere de una estrategia de prevención centrada en la familia, para reducir los riesgos inherentes a la inseguridad alimentaria, que promueva la educación en salud y nutrición, rompa el círculo perverso de pobreza y desnutrición para así evitar la reproducción de la pobreza (16). Es imperativo, educar a la mujer para que asista antes de los tres meses al control prenatal y cuide su alimentación para tener embarazos seguros, recién nacidos sanos y prevenir la desnutrición y el retardo de crecimiento durante la gestación, debido a las consecuencias negativas en el crecimiento y desarrollo del niño y en la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto.

ENFOQUES DE LA PLANIFICACIÓN ALIMENTARIA EN LAS EMERGENCIAS

La ayuda alimentaria, en la medida de lo posible debe sistematizarse y administrarse guardando una serie de criterios (17), exige una actuación rápida y coordinada debido a las graves consecuencias que según ha dicho UNICEF (18) estas tienen para la salud de la población y en espe-

cial para los niños y las mujeres embarazadas, cuya condición previa se desconoce, al proteger el estado nutricional en estos grupos se evita la malnutrición y se garantiza la supervivencia. La afectación alimentaria-nutricional dependerá también del tipo de disrupción, su duración y extensión (19).

En el contexto de una emergencia se producen disrupciones en los servicios sociales (saneamiento, abastecimiento de agua) y de salud, la población se desplaza, se dificulta la disponibilidad alimentaria y el acceso a otros bienes esenciales, todo lo cual se convierte en determinantes indirectos de la seguridad alimentaria y nutricional y de patologías de origen infeccioso-transmisible (18).

Las enfermedades transmisibles como las diarreas, las infecciones respiratorias agudas, el paludismo, el sarampión y la desnutrición incrementan la vulnerabilidad a la muerte de los niños menores de cinco años, de manera importante en las primeras etapas de cualquier emergencia (18).

Otras enfermedades transmisibles como la meningitis, el VIH/SIDA y la fiebre tifoidea también afectan la morbilidad y mortalidad en este grupo de edad. La prevención oportuna es clave para reducir la mortalidad: la inmunización en enfermedades susceptibles de ella, el diagnóstico precoz con sales de rehidratación oral en el caso de las diarreas y el tratamiento oportuno de las enfermedades respiratorias agudas (18).

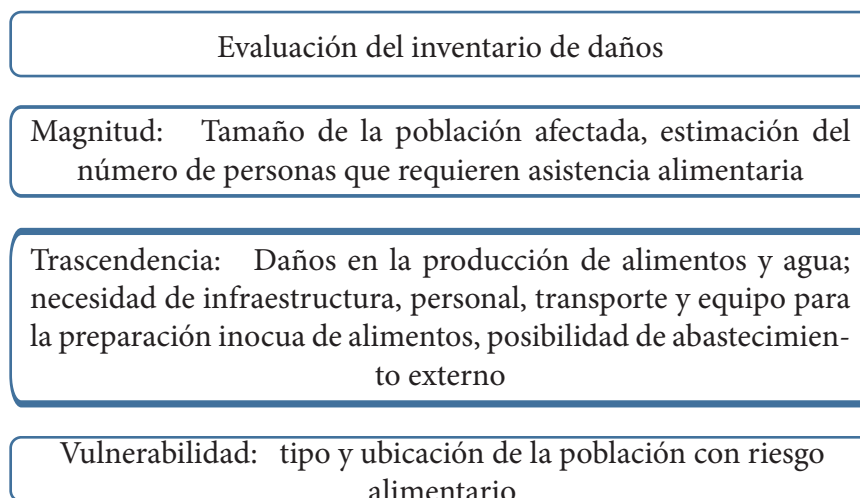
De acuerdo con los planteamientos anteriores es fundamental que la coordinación de la ayuda alimentaria esté a cargo del equipo de salud y que el mismo incluya nutricionistas; las acciones en esta área tendrán como fines: 1) prevenir la mortalidad y reducir la morbilidad en los niños y las mujeres durante la fase de aparición de la emergencia y 2) asegurar la pronta restauración de los servicios de salud periféricos y de los programas de salud pública, y contribuir a un sistema sostenible de atención médica para cuando culmine la situación de emergencia.

Los lineamientos que pudieran orientar las acciones alimentarias ante una emergencia han sido definidos por agencias de cooperación como la OMS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), e instituciones como el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP).

Desde la perspectiva de la UNICEF (20), la atención alimentaria debe discriminar las acciones considerando la etapa de la emergencia. Las intervenciones específicas coordinadas por UNICEF están dirigidas a la distribución de alimentos terapéuticos para tratar la malnutrición aguda, la administración de micronutrientes para superar las carencias o el asesoramiento para asegurar que se realicen las prácticas apropiadas de nutrición, las cuales se acompañan de otras intervenciones dirigidas a la protección de la salud: programas de agua y saneamiento y de salud también ayudan a proteger el estado nutricional de los niños (21).

El abordaje a nivel local según el INCAP (22) se presenta en la Figura 1:

Fig 1. Primer abordaje ante la emergencia



Adaptación de: INCAP/OPS (22)

Criterios básicos en la selección de alimentos: según Pérez de Armiño (17)

- a) Hábitos alimentarios locales: el alimento se acepta fácilmente, se evitan cambios en la dieta y la dependencia de productos importados cuando se consideran aquellos que forman parte del patrón alimentario (20). Deseable que hasta las mezclas de alimentos (cocinadas) incluyan ingredientes locales (cereales, legumbres, aceite, azúcar).
- b) Disponibilidad local: determinar si los alimentos con que se cuenta son crudos, o si son pre-preparados o una combinación de ambos (22). Es probable que por ejemplo la mayor parte de alimentos sean del tipo semi o no percederos (secos procesados e industrializados), esencialmente cereales (trigo que puede estar en forma de harina, granos enteros, arroz), los cuales pueden representar hasta 90% de los alimentos que se reciben, seguidos de las legumbres y las grasas y aceites; otros tipos de alimentos contribuyen marginalmente esto en el caso de que la reserva con que se disponga provenga de la ayuda de particulares.
- c) Preferencia por alimentos básicos en lugar de aquellos procesados, o elaborados con fórmulas especiales. Ej. galletas proteico energéticas y similares, son costosas, de gusto y preferencia desconocida. La recomendación es usarlas por períodos muy breves y ante problemas logísticos insalvables (dificultades de transporte, falta de agua o leña para cocinar, etc.).
- d) Valor nutricional: Los alimentos deben ser ricos en calorías, proteínas y otros nutrientes para suplir las carencias nutricionales específicas.
- e) Relación costo-beneficio: precio/aporte nutricional; valor donante (gastos de compra, transporte y gestión) /valor beneficiario; se trata de lograr la máxima rentabilidad y eficiencia del presupuesto.

Dos situaciones que pueden corresponderse con la emergencia humanitaria compleja, como son los refugiados en movimiento y los campos de refugiados, se presentan en la tabla siguiente como un ejercicio para ejemplificar la relación entre algunos criterios de selección de los productos según el tipo de situación (17). (Cuadro 1)

Selección de productos: importancia de diferentes criterios según desencadenante					
Situación\ Criterios	Calidad nutricional	Listo para comer	Aceptabilidad cultural	Cualidades de transporte	Cualidades de almacenaje
Refugiados en movimiento	**	**	**	*	*
Campos de refugiados	***	**	***	*	*

* Calidad de menor importancia en esa situación

** Calidad de importancia en esa situación

*** Calidad de gran importancia en esa situación específica

Consideraciones de la Planificación Alimentaria: Cantidad, tipo y estructura de la alimentación

La primera consideración a tener en cuenta es la valoración de la existencia de reservas alimentarias accesibles y utilizables en la localidad por tipo, volúmenes, costo (depósitos de alimentos en otras partes del país, organizaciones de ayuda alimentaria, posibilidad de donaciones: oficiales, de particulares o de organismos de cooperación internacional). La segunda consideración tiene que ver con la planificación alimentaria para la emergencia propiamente dicha, atendiendo al cálculo de las necesidades alimentarias de la población: estructura y raciones alimentarias según las características de la población (19) (Cuadro 1).

Es oportuno señalar que una reserva de alimentos podría configurarse mediante la modalidad de los bancos de alimentos, en los cuales se cuenta con alimentos que aun estando en condiciones adecuada para el consumo han sido desechados por empresas, razón por la cual pueden tener ser subsidiados temporalmente (23).

El hecho de que los alimentos se adquieren por parte del banco a bajo costo o sean recolectados de forma gratuita, permite que poblaciones con recursos económicos limitados puedan acceder a ellos a través de instituciones que brindan atención a los grupos vulnerables: centros comunitarios, parroquias, las personas beneficiadas a cambio podrían realizar actividades en sus comunidades como el cultivo de hortalizas, programas de educación familiar, construcción de espacios o bienes de la comunidad, etc.

Estructura de la alimentación y tipos de raciones

Para cumplir con el objetivo anterior las agencias de cooperación han establecido tipos de raciones que de forma eficiente resuelven buena parte del tema económico y logístico, las mismas han sido pensadas para la población en general y consideran tres productos básicos que

suplen energía, proteínas y grasas: un cereal o derivados de consumo frecuente como alimento central de la dieta (maíz, arroz, pastas, y harinas), legumbres (si bien secas son excelente fuente de proteínas presentan dificultades para su cocción), carnes (pescado seco, o enlatado o carne enlatada), leche, huevo, u otras mezclas (ej arroz-frijoles) como fuente proteica y aceite, manteca vegetal o azúcar, panela como fuente calórica, si la disponibilidad lo permite puede suministrarse más de un alimento de cada tipo, la recomendación es poder cubrir 50 % de las necesidades de energía, el restante 50% podrá completarse con alimentos disponibles en el hogar, con donaciones de organismos distintos a los coordinadores de las acciones nutricionales o con bolsas de alimentos (19, 23).

Durante las primeras etapas el suministro de alimentos tiene como propósito la subsistencia, es decir aportar el equivalente a las necesidades basales de energía, este tipo de alimentación tiene una duración muy breve (pocas semanas), ello por lo general se centra en alimentos secos en la medida de lo posible listos para el consumo que se les brindan a las personas para que puedan consumir en casa (24). Esta situación tiene lugar en los primeros momentos de una crisis repentina, aguda y de corto plazo (unas pocas semanas), donde de lo que se trata como ya se mencionó, es de proporcionar las calorías mínimas necesarias, pero cuando la emergencia se ha prolongado durante un largo periodo y comienzan a aparecer altos niveles de malnutrición y enfermedades el consumo de calorías debe incrementarse y empezar a proporcionar otros nutrientes especiales (proteínas, vitaminas A, B y C), sin embargo en grupos vulnerables como los niños menores de cinco años se requiere el uso de raciones y productos complementarios. En periodos muy largos la alimentación debe acercarse a una alimentación normal y variada, que garantice alimentos de todos los grupos (17).

La siguiente gráfica orienta como administrar las raciones para proveer desde 1000 hasta 1900 calorías diarias. Estructura de las raciones según las calorías que aporta (Cuadro 2):

Alimentos	Ración Emergencia		Ración mantenimiento*	
	1000 kcal	1500 kcal	1700 kcal	1900 Kcal
Cereal (maíz, arroz): taza	1=200 g	1 ½= 300 g	2 = 400 g	2= 400 g
Aceite o manteca: cucharadas	2 = 10 g	2= 10 g	1 ½ = 15 g	2= 400 g
Proteína (onzas)	1 ½ = 45 g	1 ½= 45 g	1 ½= 45 g	2= 60 g

1 onza= 30 gramos, 1 taza= 200 gramos

1 cucharada de leche en polvo= 6 gramos, 1 cucharada de aceite= 5 gramos, 1 cucharadita de azúcar = 5 gramos

*La OMS ha estimado que cuando las personas dependen exclusivamente o casi exclusivamente de la ayuda alimentaria por semanas e incluso meses las raciones deben proporcionar entre 1700 – 2000 Kcal por persona día y que preferiblemente estas raciones se entregarían por ejemplo para una semana y según el número de personas del hogar, en crudo (en seco) para que se prepararen los alimentos en el hogar (19).

Volumen o cantidad y tipo de alimentos (calidad):

La satisfacción de las necesidades, especialmente de energía proteínas y micronutrientes que los cuidadores de los menores de cinco años no puedan alcanzar, en una primera instancia deben poderse lograr con los alimentos básicos locales de consumo frecuente (22).

Pero también se debe tener en cuenta que no siempre es posible controlar el inventario de alimentos y uno de los riesgos es que la ayuda de alimentos por la vía de donación pudiera estar condicionada más por intereses comerciales (salida de excedentes de los donantes y búsqueda de nuevos mercados), lo que probablemente termine generando más problemas.

Estimación de cantidades de acuerdo al número de personas y tipo de ración:

Se debe tener en cuenta que esta cuantificación dependerá del número de personas y de la duración de la emergencia (24), sin embargo se presenta una fórmula de estimación sencilla adelantada por el INCAP (22) (Cuadro 3):

Alimentos	Ración Emergencia	
	1000 kcal	100 personas
Cereal (maíz, arroz): taza	1 (200 g)	20.000 g = 20 Kg
Aceite o manteca: cucharadas	2 (30 g)	3.000 g = 3 litros
Proteína (onzas)	1 ½ (45g)	4. 500 g = 4,5 Kg

En el caso de las carnes y huevos realizar los ajustes por desperdicio

Otras estimaciones señalan que para una ración completa destinada a cubrir a 1000 personas se necesitarían 15 TM y 6,3 TM para una ración reducida (24).

Actualmente existen programas informáticos para la planificación de las raciones. De cualquier manera es fundamental tener claro la premisa del valor nutricional: Si una ración está diseñada para proporcionar las calorías totales, esta debe aportar cantidades adecuadas de todos los nutrientes. Pero si contrariamente una ración proporciona parte de las necesidades de energía deben considerarse los siguientes métodos (25):

- Si se desconoce el contenido de nutrientes de los otros alimentos disponibles para la población, diseñe la ración para proporcionar un contenido de nutrientes equilibrado que sea proporcional al contenido de energía de la ración.
- Si se conoce el contenido de nutrientes de los otros alimentos disponibles para la población, diseñe la ración para complementar estos alimentos llenando los vacíos de nutrientes.

La estimación para los requerimientos nutricionales mínimos de una población a usar para planificar las raciones generales y ajustarse al contexto es: 2.100 calorías por persona, por día, con 10 a 12 por ciento de la energía total proporcionada por proteínas y 17 por ciento por grasa (25).

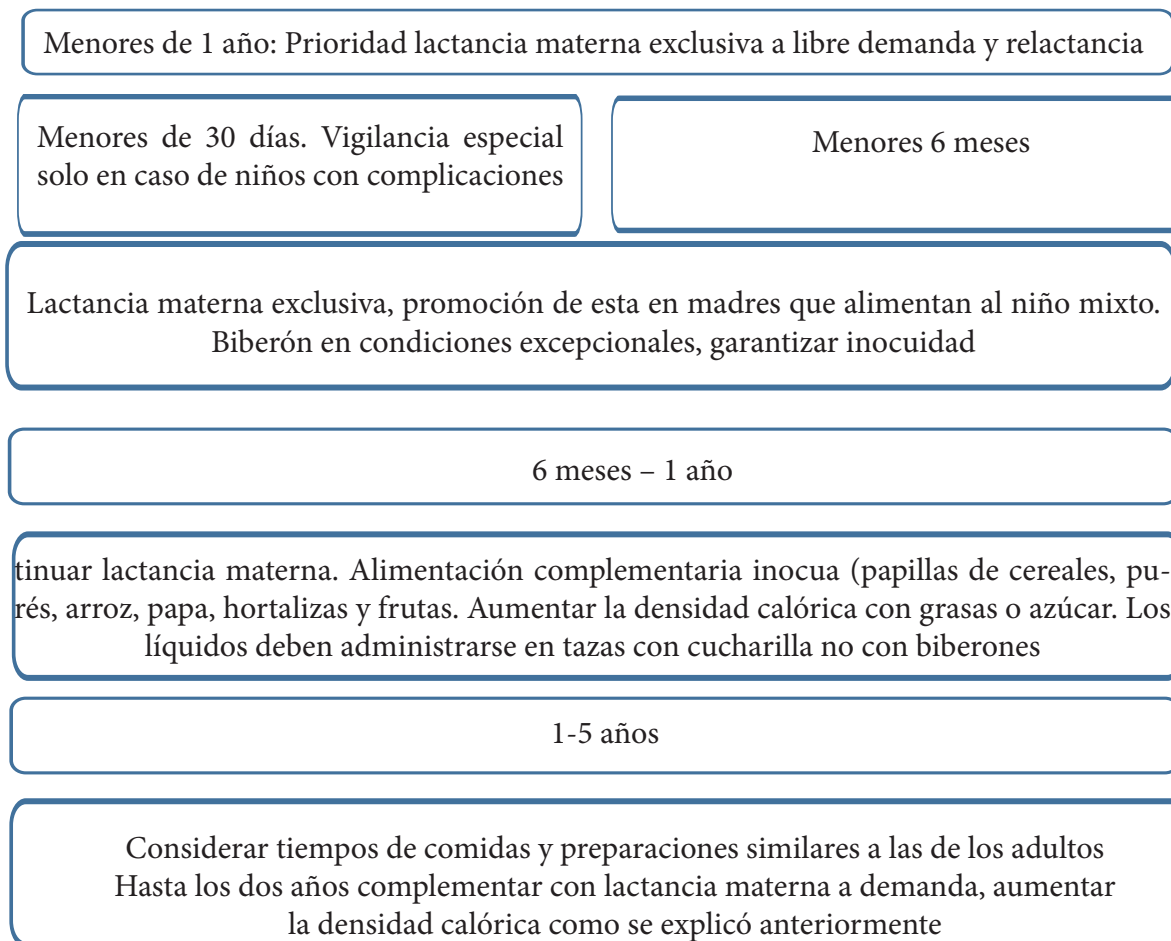
Alimentación de los menores de cinco años en las emergencias:

Específicamente en el caso de los niños menores de cinco años se debe considerar que algunos bebés y niños pequeños son particularmente vulnerables: bebés con bajo peso al nacer; niños separados y no acompañados; bebés y niños de madres deprimidas; niños menores de dos

años sin lactancia materna; los de poblaciones con prevalencia media o alta de VIH; niños con discapacidades que comprometan su alimentación; bebés y niños pequeños con desnutrición aguda, retraso del crecimiento o deficiencias de micronutrientes; adicionalmente estos niños han de requerir acompañamientos para actividades de estimulación infantil (25).

Si bien en la Fig. 2 se generaliza las acciones alimentarias a desarrollar en el grupo de niños de 0 a 5 años, es importante profundizar en las prioridades de este grupo vulnerable.

Fig. 2. Alimentación del niño de 0-5 años



Adaptación de INCAP/OPS (22)

Intervenciones prioritarias en los niños de 0-24 meses (25):

- Protección y apoyo a la lactancia materna. El apoyo de las mujeres embarazadas y en período de lactancia es fundamental para el bienestar de sus hijos. Entre las estrategias destacan: la consejería especializada a embarazadas y madres que lactan; la promoción para el inicio temprano de la lactancia materna exclusiva, la continuidad en los niños menores de seis meses dentro y fuera de los servicios de salud. Cuando se practique la alimentación mixta en bebés de 0 a 5

meses, apoye la transición a la lactancia materna exclusiva. Explore la seguridad y la viabilidad de la relactancia.

- Alimentación complementaria adecuada y segura. Brinde información oportuna para que este paso que ocurre a partir de los seis meses de edad del niño sea seguro, adecuado y apropiado, evalúe la disponibilidad alimentaria del hogar y el contexto, asegure el acceso los niños con dificultades de alimentación.

- Manejo de la alimentación artificial para lactantes sin posibilidad de amamantar. Proporcione sustitutos apropiados de leche materna, equipo de alimentación, educación y acceso a servicios de atención médica a madres y cuidadores cuyos bebés requieren alimentación artificial. Si se requiriese fórmula infantil, de preferencia a la lista para usar en forma líquida, ya que no requiere preparación y minimiza los riesgos para la salud del niño. En niños mayores de seis meses, utilice leches líquidas alternativas (leche pasteurizada de crema entera de vaca, cabra, oveja, camello o búfalo; leche líquida de temperatura ultra alta; leche líquida fermentada; o yogurt). Las leches líquidas de seguimiento y crecimiento y las leches líquidas para niños pequeños comercializadas a niños mayores de seis meses no son necesarias. no aliente inadvertidamente a las madres que amamantan a que también la utilicen. No aliente a la madre que amamanta al uso de fórmulas, prefiera la taza al biberón en caso de alimentación artificial.

Enfoques para controlar las deficiencias de micronutrientes (25):

Los grupos más vulnerables podrían requerir atención especial para alcanzar la cobertura de nutrientes específicos, debe tenerse presente además la relación entre ciertos micronutrientes con las respuestas de salud pública, como por ejemplo la vitamina A para controlar el sarampión y el zinc para controlar la diarrea. Otro aspecto a considerar es el sinergismo infección-nutrición, por ejemplo la infección respiratoria aguda, el sarampión, las infestaciones parasitarias como la malaria y la diarrea son ejemplos de enfermedades que agotan las reservas de micronutrientes. Para enfrentar las deficiencias de micronutrientes existentes o agravadas por la emergencia se han empleado las siguientes estrategias:

- Suplementación: micronutrientes en forma altamente absorbible normalmente permite el control rápido de las deficiencias. Ej. suplementos de hierro, suplementos de ácido fólico en mujeres embarazadas y suplementos de vitamina A en niños menores de cinco años. Este es el más común y ampliamente utilizado.
- Fortificación: fortificar los productos alimenticios con micronutrientes puede ser una estrategia eficaz para controlar las deficiencias de micronutrientes. Ej. sal yodada, micronutrientes en polvo o aceite vegetal fortificado con vitamina A.
- Enfoques basados en alimentos: Políticas que garanticen el acceso al consumo en cantidad y calidad de alimentos fuentes de vitaminas y minerales

Medidas de salud pública para controlar las deficiencias de micronutrientes (25):

- Proporcionar suplementos de vitamina A con vacunación para niños de 6 a 59 meses y de otros micronutrientes sino reciben alimentos fortificados;
 - Desparasitación de todos los niños de 12 a 59 meses.
-

-
- Incorporar sal yodada y otros productos fortificados como el aceite vegetal (fortificado con vitamina A y D), o de polvos de micronutrientes o suplementos de aceite yodado.
 - Proporcionar productos de micronutrientes múltiples que contengan hierro para niños de 6 a 59 meses de edad. No proporcione hierro a los niños que no tienen acceso a estrategias de prevención de la malaria.
 - Fortificación casera con suplementos de micronutrientes como polvos de micronutrientes u otros suplementos
 - Proporcionar diariamente suplementos de micronutrientes que contengan hierro, (incluido el ácido fólico), para mujeres embarazadas y lactantes.
 - Si no se dispone de productos con micronutrientes múltiples que contengan hierro, suplemente diariamente con hierro y ácido fólico a las mujeres embarazadas y a las que hayan dado a luz en los últimos 45 días.

Manipulación higiénica e inocuidad de los alimentos en las emergencias:

Siempre se ha de vigilar la práctica de las cinco claves para la inocuidad de los alimentos a lo largo de todas las fases que involucra la manipulación de los alimentos: mantener la limpieza de manos, superficies, alimentos y utensilios; separe los alimentos crudos de los cocinados; cocine completamente los alimentos, mantenga los alimentos a temperaturas seguras; use materias primas seguras (26). En líneas generales preservando la inocuidad de los alimentos en cada una de las etapas desde su selección y hasta su distribución para el consumo se evitan las enfermedades transmitidas por alimentos.

Es importante revisar las condiciones de los empaques y envases, descartar los que no se encuentren en buenas condiciones o se identifiquen dañados: latas de alimentos que estén abombadas, rotas u oxidadas, y rechazar aquellos productos cuya fecha de vencimiento haya caducado. Consumir los alimentos tan pronto se destapen en caso contrario conserve tapado según su temperatura. Se debe comprobar que las unidades de transporte no se hayan utilizado para transportar productos nocivos o contaminantes. Asegurarse que los almacenes cuenten con buena ventilación y luz, y que los alimentos se coloquen sobre tarimas que permitan la circulación del aire, los alimentos allí guardados deben organizarse según fecha de ingreso de forma que los primeros en entrar sean los primeros en salir (19,23).

En el caso de alimentos cocinados, estos deben servirse calientes (la cocción recomendable ha de ser a fuego lento) y lo más inmediato a su preparación. Pero si se tratara de alimentos que se prepararan en algún espacio de la comunidad debe preferirse que los ingredientes sean frescos y evitar almacenar restos de las preparaciones (23).

Medidas para la potabilización del agua (23):

Hervir el agua durante tres minutos en un recipiente limpio.

Se puede usar 2 gotas de tintura de yodo por litro de agua, agitar fuertemente y reposar 30 minutos antes de ingerirla o usarla para preparar los alimentos, lavarlos o desinfectar utensilios, superficies y las manos. Recomendable que esto pueda hacerse en la noche a fin de usar el agua al día siguiente.

Otra opción es emplear 5 gotas de cloro por litro de agua o media cucharadita de cloro por cada 10 litros de agua y seguir el resto del procedimiento como en el caso del yodo.

El agua potable debe conservarse en envases limpios y tapada.

Las medidas anteriores deben acompañarse de un manejo adecuado de la basura y de medidas básicas de saneamiento para evitar la transmisión de enfermedades por la proliferación de plagas, las cuales deben mantenerse estrictos controles.

LA SEGURIDAD ALIMENTARIA COMO FACTOR PROTECTOR DE LA ALIMENTACIÓN DE LOS HOGARES

Durante una emergencia cualquiera que sea su origen, la lentitud en la identificación de la situación puede complicar el abordaje de los problemas públicos y lo prolongado de la crisis puede ser un obstáculo para la salida exitosa de la misma, debido a que se necesitan estadísticas de las personas que se encuentran sumergidas en esta situación y de sus características de salud, sociales y culturales. Uno de los aspectos más importantes es el restablecimiento de la seguridad alimentaria de los hogares, para mejorar el consumo de alimentos. En el caso de los refugiados, el Programa Mundial de Alimentos (PMA) (27) recomienda la implementación de transferencias en efectivo; para apoyar el tema de la nutrición en emergencias por migración. Las mujeres embarazadas y lactantes han de tener prioridad en el acceso a los alimentos así como a otras modalidades para obtenerlos, entre ellos, transferencia de dinero o cupones que garanticen la cobertura de sus necesidades y aseguren el bienestar de la madre y su futuro hijo.

Por ejemplo, en la frontera Colombo-Venezolana, el PMA, está en proceso de implementar mensajes nutricionales que aborden las diferencias tanto monetarias como nutricionales existentes entre ambos países, para que de esta manera las familias al estar mejor informadas puedan tomar decisiones con mayor eficiencia, además que debe medirse el impacto en la alimentación de las personas que reciban una transferencia en dinero (28). Otra de las acciones, en este mismo ejemplo son en conjunto con UNICEF, quien asume la evaluación del estado nutricional de las embarazadas y madres lactantes con consejería de lactancia materna, así como también, la evaluación nutricional de los niños menores de 5 años para identificar la presencia de desnutrición aguda.

Es indudable, que garantizar la seguridad alimentaria es prioridad absoluta, con la finalidad de preservar el crecimiento y desarrollo adecuado para su edad, en la población infantil. Merece especial atención las deficiencias de macro y micro nutrientes, en particular hay que cubrir las necesidades calóricas según los esquemas establecidos para los grupos según la edad y condición biológica, pero además hay que cubrir los requerimientos de micronutrientes. Entre los más importantes se encuentra la deficiencia de hierro causada por una situación de inseguridad alimentaria en el hogar, entre otros factores, la cual incrementa el riesgo de déficit cognitivo y desempeño escolar de los niños, además puede ser causa de retardo en el desarrollo neurológico y psicomotor, muy severo en niños con desnutrición aguda en edades tempranas de la vida.

Tanto la desnutrición crónica, como la aguda son obstáculos para la salud futura y el desarrollo de la población infantil, cuyos daños irreversibles, de no intervenirlos apropiadamente, traerá

un costo elevado no solo en términos económicos, sino emocionales, psicológicos, familiares y sociales (29). En conclusión, las emergencias humanitarias complejas en el mundo cualquiera sea su origen, deben abordarse de manera integral y planificada, sobre la base de evidencias. La finalidad es reducir los daños de la población vulnerable y garantizar su recuperación, la salida exitosa de la crisis, el desarrollo de capacidades y una vida saludable y productiva, que procure el bienestar de la población atendida.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Copenhagen Consensus 2012, Solving the world Challenge. Hunger and Malnutrition Challenge Paper. Hodinott J, Rosegrant M, Torero M. <https://www.copenhagenconsensus.com/sites/default/files/Hunger+and+Malnutrition.pdf> Consultado el 9 de enero de 2019
 - 2- Mendelsson Forman J. Conflict Cuisine: Teaching War Through Washington's Ethnic Restaurant Scene In E Government Magazine World. <https://www.bidd.org.rs/conflict-cuisine-teaching-war-through-washingtons-ethnic-restaurant-scene/> Consultado el 9 de enero de 2019
 - 3- FAO. Cumbre Mundial sobre la Alimentación. Declaración de Roma sobre la seguridad Alimentaria Mundial y Plan de Acción. Roma,1996. Disponible en: [http://www.fao.org/wfs/index_es.htm] [Acceso el 6 de diciembre de 2018]
 - 4- Bygren LO. Intergenerational health responses to adverse and enriched environments. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 49-60.
 - 5- IASC, Inter-Agency Standing Committee, Consolidated Appeal Process Guidelines 1994 https://interagencystandingcommittee.org/system/files/legacy_files/CAPguid94.doc.pdf, consultado el 9 de enero de 2019
 - 6- Humanitarian Coordinators Pool Mapping Exercise. Report for the Inter- Agency Standing Committee. October 2008 https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/72E56B38D42CB333C12574FE0036009E-ocha_Oct2008.pdf consultado el 9 de enero de 2019
 - 7- Observatorio Venezolano de la Salud. Reporte Nacional Derecho a la Alimentación. Emergencia Humanitaria Compleja. <https://www.ovsalud.org/publicaciones/alimentacion/reportenacional-emergencia-humanitaria-compleja-venezuela-derecho-alimentacion/> consultado el 9 de enero de 2019
 - 8- FAO. Early Warning Early Action report on food security and agricultura. April-June 2018. En: <http://www.fao.org/3/I9061EN/i9061en.pdf> consultado el 9 de enero de 2019
 - 9- Lurie N, Manolio T, Patterson A, Collins F and Frieden T. Research as Part of Public Health Emergency Response. *N Engl J Med* 368;13. 1251-55
 - 10- IPC Integrated Food Security Phase Classification Platform. <http://www.ipcinfo.org/> consultado el 9 de enero de 2019
 - 11- Food Security Information Network (FSIN). Global Report on Food Crisis 2017. http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/newsroom/docs/20170328_Full%20Report_Global%20Report%20on%20Food%20Crises_v1.pdf Consultado el 9 de enero de 2018
 - 12- FoodSecurityInformationNetwork(FSIN).GlobalReportonFoodCrisis2018.https://docs.wfp.org/api/documents/WFP-0000069227/download/?_ga=2.61437354.785806044.1547221667-1994658011.1547221667 Consultado el 9 de enero de 2018
 - 13- WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-forage: methods and development. Ginebra: Organi-
-

- zación Mundial de la Salud; 2006. https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/, consultado 17 de diciembre de 2018
- 14- Ministerio de Salud y Protección Social – UNICEF. Lineamiento para el manejo integrado de la desnutrición aguda moderada y severa en niños y niñas de 0 a 59 meses de edad. Colombia 2017. <https://unicef.org.co/sites/default/files/informes/Lineamiento%20manejo%20DNT%20Aguda%20Final.pdf> consultado 17 de diciembre de 2018.
- 15- OMS. Actualizaciones sobre la atención de la desnutrición aguda severa en lactantes y niños. Directriz: Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 Organización Mundial de la Salud; 2016 https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/updates_management_SAM_infantandchildren/es/, consultado el 16 de diciembre de 2018.
- 16- López-Blanco M, Machado L, López A, Herrera Cuenca M. Los orígenes del desarrollo de la salud y de la enfermedad en Venezuela. Arch Venez Puer Ped 2014; Vol 77 (3): 137-143. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492014000300007 consultado el 16 de diciembre de 2018.
- 17- de Armiño K. Diccionario de Acción Humanitaria y Cooperación al Desarrollo. Consultado el 24 de noviembre de 2018. Ayuda alimentaria: productos y raciones. Editores Icaria y Hegoa (Instituto de Estudios sobre Desarrollo y Cooperación Internacional)-Universidad del País Vasco. 2000. <http://www.dicc.hegoa.ehu.es/listar/mostrar/20> Consultado el 3 de diciembre de 2018
- 18- UNICEF. Salud. Atención sanitaria en situaciones de emergencia. https://www.unicef.org/spanish/health/index_emergencias.html?p=printme. Consultado el 3 de diciembre de 2018
- 19- OMS Emergencias en salud. La seguridad alimentaria y nutricional en situaciones de emergencia https://www.paho.org/disasters/index.php?option=com_content&view=article&id=553:nutrition-and-food-safety-in-emergency-situations-incap&Itemid=0&lang=es . Consultado el 20 de noviembre de 2018
- 20- UNICEF. Salud. Atención sanitaria en situaciones de emergencia. https://www.unicef.org/spanish/health/index_emergencias.html?p=printme. Consultado el 3 de diciembre de 2018
- 21- UNICEF. Iniciativas. Supervivencia infantil. Nutrición en emergencia. https://www.unicef.org/spanish/nutrition/index_emergencias.html. Consultado el 19 de noviembre de 2018
- 22- INCAP/OPS. Guía de alimentación y nutrición en el plan de emergencia municipal. Junio 2006. Consultado el 10 de diciembre de 2018. <http://bvssan.incap.int/local/file/Guia%20AyN%20en%20Emergencia%20Municipal.pdf>
- 23- INCAP/OPS. Acciones en situación de inseguridad alimentaria y nutricional durante emergencias. Guatemala Junio 2003. Consultado 25 de noviembre de 2018. <http://bvssan.incap.int/local/file/MDE131.pdf>
- 24- Sifontes Y, Machado VE, Garófalo MR. Alimentación y nutrición en situaciones de emergencia. An Ven Nut 2000. Vol 13 (1): 219-222
- 25- Food Security and Nutrition. 6 th Charter. In The Sphere Handbook 2018. <https://handbook.spherestandards.org/> Consultado el 6 de diciembre de 2018.
- 26- OMS. Cinco claves para la inocuidad de los alimentos. Poster. Consultado en 24 de noviembre de 2018 https://www.who.int/foodsafety/publications/consumer/en/5kys_Spanish.pdf?ua=1.
- 27- Programa Mundial de Alimentos. Transferencias de efectivo y cupones para alimentos <http://es.wfp.org/content/transferencias-de-efectivo-y-cupones-para-alimentos> Consultado el

9 de enero 2019

28- GRIN-LAC. Grupo de Resiliencia Integral de Nutrición para América Latina y el Caribe. Plan de Respuesta a Flujos Migratorios Mixtos de Venezuela https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/180604_plan_de_respuesta_a_flujos_migratorios_mixtos_desde_venezuela_2018_a.pdf Consultado el 9 de enero 2019

29- Ke J, Lee Ford-Jones E. Food insecurity and hunger: A review of the effects on children's health and behavior. *Paediatr Child Health* 2015 20 (2): 89-91.

ALIMENTACIÓN MATERNA Y DESARROLLO FETAL

Matr. Ma. Carmen Ariza¹

Matr. Zoraida De la Rosa¹

Matr. Ma. Mar Gutiérrez²

Dr. Alberto Puertas³

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Universidad de Granada

1Matrona. Supervisora de Enfermería.

2Matrona. Jefa de bloque de Enfermería

3Médico. Especialista en Gineco Obstetricia. Jefe de Sección

Granada. España

INTRODUCCIÓN

Tras la fertilización del óvulo por el espermatozoide se produce un cigoto de dos células, a partir del cual se va a desarrollar el feto. Los gametos provienen de la madre y el padre, tras un proceso de recombinación cromosómica y reducción a la mitad del número de cromosomas, denominado meiosis. Los gametos pueden ser portadores de mutaciones o cromosopatías heredadas de los progenitores o producidas en el proceso de meiosis.

La división y diferenciación del cigoto genera una blástula, esfera con una cavidad quística que se desarrolla durante las 2 primeras semanas. A partir de la tercera semana se inicia el periodo embrionario. En la fase de embrión se produce la organogénesis, etapa de diferenciación y desarrollo de todos los órganos y que es especialmente sensible a la acción de teratógenos, que pueden desencadenar diferentes tipos de malformaciones (1). Entre los teratógenos se encuentran medicamentos, radiaciones ionizantes, productos químicos de exposición ambiental o laboral, algunas infecciones del embrión o feto, el etanol y algunos déficits nutricionales (2).

A partir de las 11 semanas se inicia la fase fetal. En ese momento ya se ha desarrollado la placenta, órgano fetal que invade la mucosa del útero y entra en íntimo contacto con los vasos uterinos de la madre. De la placenta depende, a partir de este momento, la oxigenación y la nutrición del feto, así como la eliminación de anhídrido carbónico y sustancias de desecho. En la fase fetal, además de los teratógenos mencionados, pueden afectar al desarrollo sustancias acumuladas del metabolismo intermediario por metabolopatía fetal o materna. También puede afectarse el crecimiento fetal por exposición al tabaco o por enfermedad grave materna.

En la etapa fetal se producen la maduración y el crecimiento. Durante el último trimestre de la gestación el feto crece rápidamente y acumula depósitos de grasa y minerales. En esa fase necesita un elevado aporte de proteínas para crecer, más que en ningún otro momento de la vida. La diferenciación y maduración de los órganos (organogénesis) son procesos de enorme complejidad, en los que los mecanismos genéticos, epigenéticos y el ambiente adecuado son

fundamentales. En la diferenciación de las células de cada órgano intervienen secuencial y espacialmente diferentes genes. La activación y represión correcta de esos genes, la interacción con diferentes proteínas en los momentos precisos y la ausencia de procesos disruptivos son imprescindibles para el desarrollo fetal.

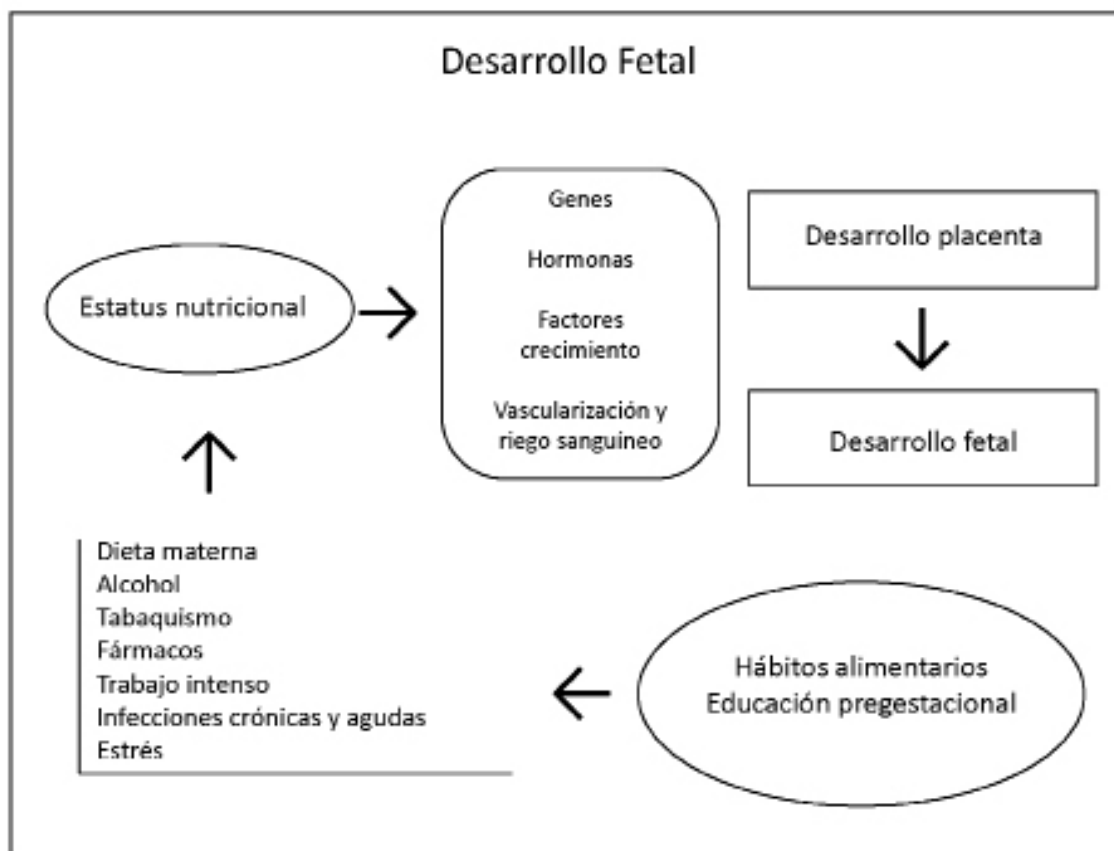


Figura 1. Relación e importancia de los hábitos, educación y dieta pregestacional de la futura madre sobre el desarrollo del feto y la placenta. Fuente: Sánchez-Muniz et al. (3).

El desarrollo embrionario y fetal dependerá del estatus nutricional materno y de sus hábitos saludables y por tanto de la dieta. La correcta ganancia de peso implica un desarrollo fetal y placentario adecuado. Durante el periodo fetal madura la placenta, que se establece como órgano independiente, filtro y conector entre madre y feto. La placenta participa en funciones importantísimas que afectan al patrón de desarrollo tales como el transporte de nutrientes, síntesis de hormonas ó resistencia vascular, lo que conduce a una modulación metabólica fetal (3).

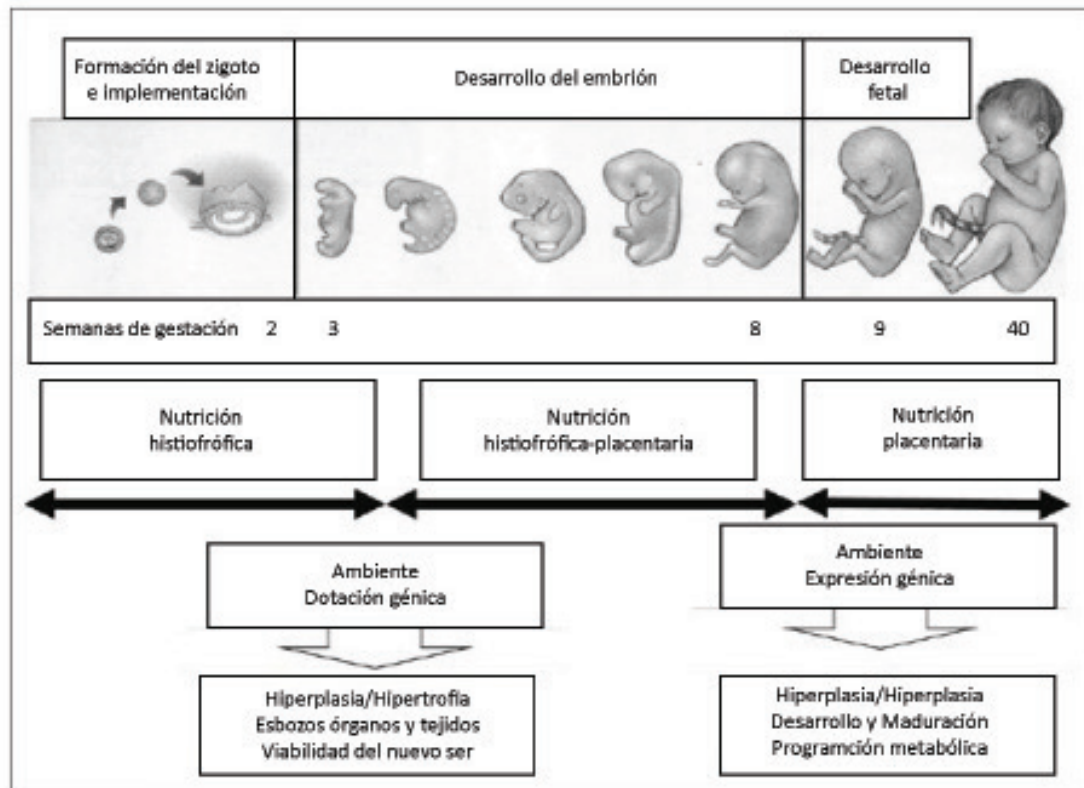


Figura 2. Relación entre las etapas de la gestación, tipo de nutrición y desarrollo de embrión y feto. Fuente: Sanchez-Muniz et al. (3).

Las hipótesis de Barker (4,5) o la de Palinski y Napoli (6,7), entre otras, han supuesto la puesta en marcha de multitud de estudios que contemplan la interacción madre-hijo en sus múltiples facetas y la necesidad de conocer los muchos factores que regulan el desarrollo óptimo, ajustado o problemático del nuevo ser (4-7). Durante el embarazo, en la futura madre, acontecen dos periodos fundamentales (8,9):

1º. De índole anabólico: se extiende aproximadamente hasta la semana 26-27 de embarazo. Se producen en la gestante incrementos marcados de la concentración de insulina y de la sensibilidad a esta hormona, del tamaño de la placenta, del volumen de líquido amniótico, de la “reserva proteica” y del depósito de grasa en tejido adiposo. El feto, sin embargo, presenta un tamaño bastante reducido en comparación con la ganancia de peso materno.

2º. Fase de distribución de reservas y adaptación para el parto. Se produce un crecimiento lineal de la placenta y del líquido amniótico, y un crecimiento fetal exponencial. Se reduce enormemente el ritmo de ganancia de las reservas maternas.

Hoy conocemos que la gestación de niños con peso inadecuado para la edad gestacional (por defecto y por exceso) presenta graves problemas para el desarrollo futuro de enfermedades del adulto y, que la ganancia excesiva o reducida de peso en la madre implica riesgos para la misma

(5-9, 10,11). Por lo que se considera que un ritmo apropiado de ganancia ponderal en la gestante podría ser de 4 kg durante las primeras 20 semanas e incrementos ponderales de 0,4 a 0,5 kg/semana en el resto del embarazo (10,11).

Al final de la gestación tienen lugar “ajustes” para permitir la transición desde el útero a la lactancia pasando por el parto. Es una situación que implica en la madre cambios en la concentración de sustratos (por ejemplo, lípidos plasmáticos, glucosa), cambios en la concentración hormonal (insulina, somatotropina coriónica, progesterona, prolactina) y en donde es destacable cierto grado de resistencia a la insulina, debido a la importancia de asegurar glucosa al cerebro materno y al feto, y de dirigir glucosa a la glándula mamaria. Sin embargo, cuando la homeostasis de la glucosa en la gestación no es fisiológicamente correcta pueden sobrevenir cambios que en muchos casos atañen de forma grave al desarrollo del feto y lo predisponen a diabetes en la edad adulta (9).

Fases nutricionales según el desarrollo embrionario

Como se muestra en la figura 2, las fases nutricionales del futuro ser son tres (3):

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

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

Placentaria: durante las primeras 12 semanas de gestación, la placenta va formándose, especializándose y se constituye como órgano central en la gestación para realizar procesos de síntesis, transferencia y modificación de sustratos. Durante el segundo y tercer trimestre la placenta madura y la transferencia de sustratos tiene lugar mayoritariamente vía cordón umbilical. El feto está especializado en utilizar la glucosa, pero además, existen otros nutrientes esenciales como son: proteínas, ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de las familias omega-6 y omega-3, minerales y vitaminas. La importancia de la concentración, disponibilidad y transferencia del yodo ha sido internacionalmente reconocida (10-12).

La vitamina D desarrolla un papel central en la formación y maduración del feto y la placenta, promoviendo ésta función e induciendo la diferenciación y apoptosis en diferentes líneas celulares. (13,14)

Sin embargo, la nutrición no sólo debe mirarse desde el punto de vista pasivo de aportar dichos nutrientes, sino de un proceso donde las funciones energéticas, estructurales y de control y

regulación metabólicas se deben a la interacción de los nutrientes sobre nuestros genes, aspecto que posibilitará la expresión génica y la formación de “entidades” bioquímicas (por ejemplo receptores, transportadores, enzimas, hormonas) que hagan posible la mejor funcionalidad de los nutrientes, entrando en el campo de la nutrigenómica (15-19).

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

Recomendaciones nutricionales durante la gestación

Se reseñan aspectos dietéticos durante la gestación, indicados por las autoridades y Sociedades de la Nutrición (10,11,20-22): Una ingesta adecuada asegurará complementaciones y sinergias de nutrientes, mejorará la salud digestiva de la madre y de su microbiota y aportará componentes bioactivos imprescindibles. En la segunda mitad de la gestación, para mujeres entre 20-49 años, debe incrementarse la ingesta energética en 250 kcal según la Sociedad Española de Nutrición (SEN) ó entre 340 y 452 kcal según el National Institute of Medicine de Estados Unidos, aproximadamente entre un 8-15% la ingesta energética pregestacional (23,24).

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

Recomendaciones nutricionales específicas de micronutrientes y lípidos: 1. Obtener minerales y vitaminas fundamentalmente de los alimentos. 2. Evitar la iatrogenia y el consumo indiscriminado de suplementos mineralo-vitamínicos. 3. El hierro se suplementará sólo en casos de anemia diagnosticada, ya que puede ocasionar molestias gastrointestinales, implica un riesgo de macrocitosis y compite en la absorción de otros minerales como el cinc. El tema del hierro es controvertido ya que recuperar los niveles de hemoglobina y la reserva de hierro requiere tiempo y no son pocos los problemas relacionados con el exceso de este mineral en el feto (hemorragias, problemas de crecimiento, etc.) (25,26). Por eso la SEN no incrementa en sus recomendaciones las cantidades de hierro durante la gestación, ya que considera que la absorción de hierro durante el embarazo se eleva 2,5 veces. Otras entidades (24) consideran que las reservas de hierro están reducidas antes del embarazo y que difícilmente se adecuan a 18 mg/día durante la gestación, por lo que elevan las ingesta dietéticas de referencia a 27 mg/día, lejos aún del valor de 45 mg/día de las ingesta máximas tolerables para el hierro.

En gestaciones vegetarianas el suplemento de cobalamina será obligatorio y el de calciferol y piridoxina aconsejable. En cuanto al yodo, se debe recordar la urgencia de consumir, incluso antes de la gestación, suplementos de yodo para incrementar las reservas tiroideas, sobre todo en zonas donde el aporte sea muy bajo (27).

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

Vigilar el aporte de calcio, fundamentalmente en madres vegetarianas.

Existe competencia en la absorción de algunos minerales. El exceso del consumo de hierro puede afectar a la absorción del cinc y del cobre.

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

El exceso de piridoxina produce disfunción del sistema nervioso.

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

Se recomienda el consumo de aceite de oliva como única grasa culinaria. Evitar el consumo excesivo de alimentos de origen animal, nata y bollería. Intervalo aceptable de distribución de nutrientes (AMDR): 20-35% kcal.

Reducir al máximo los ácidos grasos laúrico, mirístico y palmítico. Nivel más elevado del intervalo aceptable de distribución de nutrientes (U-AMDR): 10% kcal.

Reducir al máximo el consumo de grasas con ácidos grasos trans. Nivel más elevado tolerable de ingesta (UL): < 1% de las cal.

Consumo moderado de grasas poliinsaturadas y como fuentes prioritarias se aconsejan: vegetales, frutos secos, pescados. AMDR: 6-11% cal. Se aconseja un consumo moderado de omega-6 (13 g/día) y como fuentes prioritarias se aconsejan: vegetales y frutos secos. Se aconseja una obtención de Acido linoleico a partir de vegetales y en menor cuantía de aceites de semillas. AMDR: 2.5-9 % Kcal.

Acido Araquidónico, su contenido en los alimentos es pobre, por lo que es sintetizado endógenamente a partir del ácido linolénico. Se aconseja estudiar la conveniencia de consumo de alimentos enriquecidos en omega-3, sus fuentes principales son los pescados grasos y las nueces. Por lo que se aconseja consumir al menos dos veces por semana pescados grasos de pequeño tamaño por su menor contenido en mercurio. AMDR: 0.5-2% cal.

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

En 2004 la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) y posteriormente la Agencia

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

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

Hipótesis de Barker

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

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

El término “fenotipo ahorrador” atañe a la característica de individuos que son capaces de vivir mediante la reducción de la utilización de sustratos. Este término fue acuñado por Barker (4,5) hacia los años 70 y su hipótesis es una de las más citadas en la bibliografía internacional en relación con la programación de enfermedades metabólicas en el adulto. Según la deficiencia de nutrientes en la etapa perinatal induce una adaptación metabólica cuya finalidad es proteger al órgano central, el sistema nervioso, con lo que otros tejidos menos exigentes para la existencia del ser vivo se ajustan para reducir la utilización de sustratos. Esta situación será válida mientras se mantenga la deficiencia de nutrientes, pero se presentarán alteraciones metabólicas y funcionales si posteriormente el individuo queda expuesto a condiciones diferentes a las que existían cuando se instauró la “programación” (4). Este aspecto parece adquirir enorme importancia en aquellos individuos que siendo “fenotipo ahorradores”, son sometidos a catch up forzado o a sobrealimentación postnatal, ya que la situación de abundancia redundaría en la puesta en

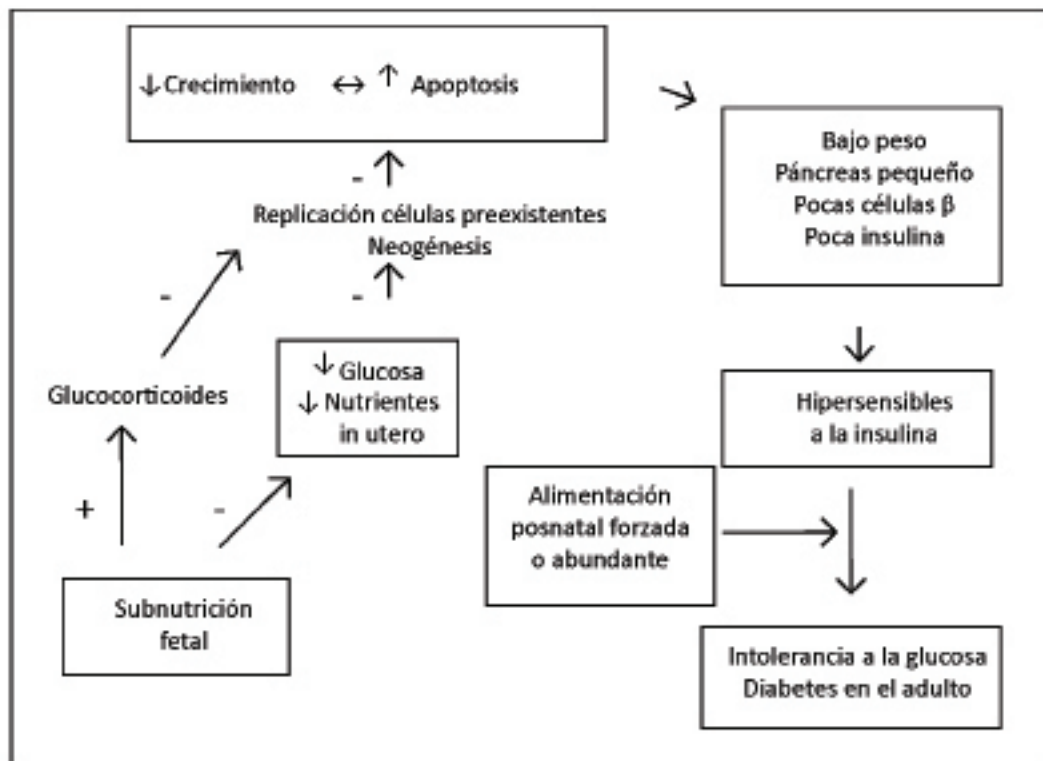


Figura 3. Programación hormonal durante el embarazo. Influencia de la subnutrición fetal en el crecimiento y capacidades pancreáticas. Fuente: Sanchez-Muniz et al. (3)

marcha de mecanismos que incrementarían la resistencia a la insulina y llevarían a un proceso degenerativo conocido como “síndrome metabólico”.

En resumen, la hipótesis de Barker se presenta como un interesante y complejo modelo explicativo de la participación de condiciones de deprivación durante la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta. Sin embargo, es necesario definir modelos conceptuales y analíticos, junto con un adecuado diseño metodológico que permita alcanzar los criterios de causalidad (18).

Origen fetal de las enfermedades del adulto

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

por cambios epigenéticos (influencia del medio ambiente en la expresión genética que modifica el mensaje genético pero que no altera la secuencia del gen) (34,35).

El concepto actual de programación nutricional (“programming”) describe la relación entre el entorno nutricional durante ventanas de tiempo críticas en el desarrollo temprano y la incidencia y gravedad de la enfermedad en la vida adulta.

La nutrición del feto puede verse comprometida en distintas situaciones (36):

Gestaciones múltiples: los gemelos tienen menor peso y, menos aún, los trillizos a igual tiempo de gestación. Cuantos más fetos, se empieza más temprano a retrasar el crecimiento.

Déficit de macro y/o micronutrientes materno: puede determinar un incremento en la morbi-mortalidad materno-fetal, que se expresa como recién nacidos con bajo peso al nacer, prematuros y/o restricción del crecimiento intrauterino (37). Una disfunción en el crecimiento fetal en la última etapa de la gestación, originada por un déficit nutricional, desencadenaría un desarrollo inadecuado en órganos y tejidos que están creciendo apresuradamente en dicho momento. En estudios experimentales con animales se ha observado que, una restricción del crecimiento durante un periodo determinado y autolimitado de la gestación, tendrá una repercusión variable en la organogénesis y maduración dependiendo de cuándo se produzca, aunque, aparentemente pueda tratarse de fetos con un peso al nacimiento normal (fenómeno “catch up”). De ahí, que se cuestione la utilidad del peso al nacimiento como reflejo del crecimiento fetal (34-36).

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

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

Aunque se reconoce la importancia de los factores genéticos en la predisposición a enfermedades, el drástico aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles no puede ser explicado solamente por esta predisposición genética. En este sentido hay que tener en cuenta, que la etapa prenatal es un período crítico en la determinación de la posterior ontogénesis inmune. Estudios epidemiológicos muestran la importancia de patrones dietarios como “la dieta mediterránea” durante el embarazo y la niñez temprana, en la protección del desarrollo de enfermedades alérgicas. También ha sido asociada con la reducción del riesgo de enfermedades

crónicas no transmisibles en etapas posteriores de la vida. Estos estudios han demostrado las propiedades inmunomoduladoras específicas entre algunos componentes de la dieta como: vitaminas, minerales y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga 3 y 6 (40-45).

Estudios clínicos de suplementación con aceite de pescado durante el embarazo y el período posnatal temprano han sido asociados con una reducción de enfermedades alérgicas y con importante efecto benéfico biológico en el desarrollo cognitivo y visual (40-45). Los antioxidantes (selenio, zinc, vitamina C y vitamina E) también han demostrado un efecto inmuno modulador, de forma que su ingesta alta durante el embarazo y primeros meses de la vida reducen el riesgo de eczemas, sibilancias y asma (40-45).

Sin embargo, es necesario seguir investigando sobre los procesos celulares y moleculares implicados en la entrega de nutrientes y oxígeno al feto humano, cómo se adapta el mismo a un suministro limitado y cómo estas adaptaciones programan su estructura y fisiología, así como por qué mecanismos moleculares, nutrientes y hormonas alteran la expresión genética. Hasta el momento no se conoce en profundidad el verdadero impacto de la nutrición en el desarrollo fetal.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Langman Embriología Médica. Sadler TW. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins. Ed. Philadelphia, 12ª edición (2012). ISBN ed. español 978-84-15419-83-9.2.
 2. SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español). <http://www.fundacion1000.es/sitte> Anderson AS.
 3. Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro, E, Espárrago M, Rodríguez B, Bastida, S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2013; 28(2):250-274.
 4. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
 5. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:305-307.
 6. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J* 2002; 16:1348-1360.
 7. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: fate of Early Lesions in Children (FE-LIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-1241.
 8. Herrera E. Aspectos básicos de las adaptaciones metabólicas en la madre durante la gestación y relaciones materno-fetales. En: Herrera E, ed. *Bioquímica perinatal*. Fundación Areces, Ceura; pp. 17-39, Madrid, 1988.
 9. Herrera E, Ramos Álvarez MP. Papel del tejido adiposo, sensibilidad insulínica e ingesta lipídica en la gestación y su implicación en el riesgo de padecer diabetes en la edad adulta. In: Pascual- Leone AM, Medina JM, eds. *Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas*. Mono-
-

-
- grafía XXIII. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia; pp. 205-238, Madrid, 2008.
10. Mataix JM, Aranda Ramírez P. Gestación en Nutrición y alimentación humana. En: Mataix Verdú J, ed. II. Situaciones fisiológicas y patológicas. Ergón; pp. 1061-1084, Majadahonda, Madrid, 2009.
 11. Florido Navío J, Beltrán Montalván E, Campoy Folgoso, C. Nutrición durante la gestación y la lactancia. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinadores, 2.^a edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 133-149, Madrid, 2010.
 12. McGanity W, Dawson EB, Van Hook J. Maternal nutrition. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. Modern Nutrition in health and disease. 9th ed. Lippincott Williams and Wilkins; pp 811-838, Philadelphia, 1998.
 13. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208-230.
 14. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jørgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 901: 1357-1367.
 15. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Nutrigenómica y nutrigenética. Desde la expresión génica a las dietas a medida. Unidad 1. Módulo 3. In: Experto en Nutrición y Planificación Dietética. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. COINSA, Madrid, 2010.
 16. Sánchez-Muniz FJ, Nus M. Importancia de la interacción dietagenética en la prevención cardiovascular. Capítulo 7. En: Vaquero P, coordinadora. Genética, nutrición y enfermedad. Instituto Tomás Pascual Sanz y CSIC Editores Médicos, S.A.; pp. 125-144; Madrid, 2008.
 17. Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Bases metabólicas y moleculares de la nutrición. III. Regulación de la expresión génica. En: Mataix Verdú J, ed. Nutrición y alimentación humana. I. Nutrientes y alimentos. Ergón; pp. 63-69, Majadahonda, Madrid. 2009.
 18. Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA. Developmental plasticity and developmental origins of non - communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 106: 272-280.
 19. Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Arce Argent Pe-diatra* 2004; 102 (1)/26.
 20. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Nutrition during Pregnancy, Parts I and II. Washington, DC. National Academic Press, 1990.
 21. Gil A, Mañas M, Martínez de Victoria E. Ingestas dietéticas de referencia objetivos nutricionales y guías. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinador, 2.^a edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 31-64, Madrid, 2010.
 22. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio A, Moinero LM. DIAL software for assessing diets and food calculations. Departamento de Nutrición (UCM) and Alce Ingeniería SA Madrid, 2004. <http://www.alceingenieria.net/nutrition.htm>
 23. SEN, Departamento de Nutrición. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población Española (revisadas 2008). En: Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C, eds. Tablas de Composición de Alimentos. Pirámide. Madrid. 2008.
-

-
24. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements. Washington DC. National Academic Press, 2006.
 25. Rivero Urgell M. Alimentación y nutrición durante el embarazo. En: Mataix J, coordinator. Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios. PLENUFAR. Colegio General de Colegios Oficiales Farmacéuticos; pp. 361-379, Madrid. 1993.
 26. Olivares M, Arredondo M, Pizarro F. Hierro. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2ª edición. Editorial Panamericana; pp. 669-686, Madrid, 2010.
 27. Barbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Monreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrin Metab* 2007; 18: 338-343.
 28. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Sanidad (AESAN). Recomendaciones de consumo de algunas especies de pescado azul. Abril, 2011. <http://www.europapress.es/salud/noticia>
 29. Sánchez-Muniz FJ. Lípidos. En: García-Arias MT, García Fernández MC, eds. Nutrición y Dietética. Universidad de León. Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales; pp. 119- 133.
 30. Sánchez-Muniz FJ. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An R Ac Nac Far* 2007; 73: 653-692.
 31. Avila D., Mardones F, Cardona A., Rodriguez M., Karchmer S.: Origen fetal de las enfermedades del adulto. *Rev Latin Perinat* (2015) 18:166.
 32. Cardona A, Romero S, Esquivel J. Programación fetal. Aspectos clínicos y epidemiológicos de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 192-200.
 33. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2011; 93: 12- 18.
 34. Widdowson, E. M. (1974) Immediate and long-term consequences of being large or small at birth: a comparative approach. In *Size at Birth* (Elliott, K. and Knight, J., eds.), pp. 65-82, Ciba Symposium 27, Elsevier, Amsterdam.
 35. Mayen D. Programación fetal. En: Avila D., Fescina R., Romero R. Obstetricia y Perinatología. Libro homenaje al Prof Dr Samuel Karchmer. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2013) 418-421.
 36. Pacora P. Ticona M., Huanco D.: Factores estresantes y consecuencias de la restricción del crecimiento intrauterino. *Rev Latin Perinat*. (2015) 18:26.
 37. Hinchliffe, S. A., Lynch, M. R. J., Sargent, P. H., Howard, C. V. and Van Velzen, D. (1992) The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99, 296-301.
 38. Shapira N. Prenatal nutrition: a critical window of opportunity for mother and child. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4(6):639-56.
 39. Amarasekera M, Prescott SL, Palmer DJ. Nutrition in early life, immune-programming and allergies: the role of epigenetics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013;31(3):175-82.
 40. National Research Council. Influence of pregnancy weight on maternal and child health: workshop report. Washington DC: The National Academies Press; 2007. <http://www.nap.edu/>
-

catalog/11817.html

41. Anderson AS. Symposium on 'Nutritional adaptation to pregnancy and lactation'. Pregnancy as a time for dietary change? *Proc Nutr Soc* 2001;60(4):497-504.
 42. Koletzko B, Boey CC, Campoy C, Carlson SE, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab* 2014;65(1):49-80.
 43. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
 44. Salamanca A. Fernandez P: Medicina Lamarckiana. Epigenética y origen intrauterino de las enfermedades del adulto. En: Avila D., Bianchi A., Fescina R., Karchmer S., Romero R. Bienestar fetal. Libro homenaje al Prof Dr. Roberto Caldeyro Barcia. Editores. Edit. Eduquil. Guayaquil. Primera edición. (2015) 663-672.
 45. Salazar D., Avila D. Inmunología perinatal. *Rev Latin Perinat* (2014) 17:288.
-

IMPACTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL

Dra. Marcela Guerendiain

Doctora en Alimentación y Nutrición. Docente de la Carrera de Medicina, Universidad Nacional de Chimborazo, Riobamba, Ecuador.
Riobamba, Ecuador

INTRODUCCIÓN

El impacto de la obesidad sobre los resultados del embarazo y el parto es considerado un problema obstétrico de gran importancia, ya que el exceso de peso está implicado en la salud materna, fetal y neonatal, así como en el riesgo de desarrollar enfermedades durante la vida postnatal temprana y adulta (1). Un índice de masa corporal (IMC) pregestacional elevado se ha relacionado con un mayor riesgo de enfermedades en la madre (preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo y diabetes gestacional) y con resultados adversos en el feto y el neonato (elevado peso al nacer, insulinoresistencia, hipoglicemia, nacimiento pretérmino, entre otros) (1, 2). Cabe destacar que, cuanto mayor es el grado de obesidad, el riesgo de desarrollar complicaciones perinatales, como preeclampsia, macrosomía y parto por cesárea, se ve aumentado (3).

Como se sabe, las mujeres obesas tienen una mayor predisposición a la lipotoxicidad, disregulación metabólica, estrés oxidativo e inflamación que las normopeso, lo cual puede ser exacerbado por la acumulación de grasa durante el embarazo (4, 5). Así, el estrés oxidativo materno se ha relacionado en forma inversa con el peso al nacer (6), y el IMC pregestacional positivamente con la cantidad de masa grasa del neonato (7). La obesidad materna y el aumento de peso excesivo durante la gestación constituyen factores fetales-neonatales de riesgo de obesidad posterior (8). La macrosomía (2) y los recién nacidos pequeños (PEG) o grandes para la edad gestacional (GEG) (7) son complicaciones frecuentes de las embarazadas obesas y/o con aumento de peso excesivo. Los neonatos que presentan dichas características son propensos al desarrollo de síndrome metabólico durante la infancia y la edad adulta (8).

INCREMENTO PONDERAL DURANTE LA GESTACIÓN

Las evidencias existentes ponen de manifiesto la importancia del incremento de peso durante la gestación, no solo en beneficio del hijo sino también para la salud materna (9). El tratamiento de la obesidad durante el embarazo debe centrarse en el control de la ganancia de peso, asegurándose cubrir las necesidades nutricionales de la madre y el hijo (10).

A partir del comienzo del embarazo, independientemente de la existencia de obesidad previa o del IMC, el depósito de grasa aumenta. La ganancia de tejido adiposo en la gravidez normal (aproximadamente 4 kg) es un mecanismo de precondicionamiento fisiológico en anticipación a las demandas maternas y fetoplacentarias asociadas con la gestación tardía y la lactancia (1). Sin embargo, contrario a las gestantes normopeso, cuando las madres presentan obesidad, el exceso de lípidos es almacenado predominantemente en el compartimento visceral (11). El au-

mento de la adiposidad en esta región probablemente refleja más los resultados maternos y fetales adversos que el incremento absoluto del IMC per se(1).

En el año 2009 el Instituto de Medicina (IOM, del inglés Institute of Medicine) de Estados Unidos publicó las nuevas recomendaciones de incremento de peso para embarazadas, teniendo en cuenta tanto la salud fetal como materna (12). Éstas se basan en el IMC pregestacional, considerándose adecuado un incremento ponderal de 12.5-18 kg para las madres desnutridas ($IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$), de 11.5- 16 kg para las gestantes normopeso ($18.5 \leq IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), de 7-11.5 kg para las embarazadas con sobrepeso ($25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) y de 5-9 kg para aquellas que presentan obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). El planteamiento de las nuevas pautas se debe principalmente a las actuales evidencias referentes a los efectos del aumento de peso durante la gestación sobre la salud del hijo y la madre, al incremento de la obesidad y de la ganancia ponderal, a la mayor diversidad étnica y al aumento de la edad de las embarazadas en Estados Unidos.

En este sentido, Rooney et al. (13) evaluaron una cohorte de 540 mujeres que habían documentado su peso en un período de 5 años postparto. Dichos autores concluyeron que, un incremento de peso excesivo y el fallo en la pérdida de éste después del embarazo son predictores importantes e identificables de la obesidad a largo plazo. Por otra parte, se ha observado que en las embarazadas con ganancia de peso por encima de las nuevas recomendaciones IOM no disminuye el riesgo de tener hijos PEG pero aumenta el riesgo del parto de niños GEG o macrosómicos. Por su parte, las madres obesas con un aumento ponderal por debajo de lo esperado presentan mayor riesgo de tener recién nacidos PEG(14).

OBESIDAD MATERNA Y PROGRAMACIÓN METABÓLICA FETAL

Como se sabe, la obesidad puede tener sus raíces antes del nacimiento y perpetuarse en la etapa adulta. La nutrición durante los primeros estadios de la vida, no solo, repercute sobre el normal crecimiento y desarrollo corporal del niño, sino también, en futuras enfermedades del adulto, programando la salud a largo plazo (15, 16).

Estudios epidemiológicos y experimentales han mostrado que el aporte de nutrientes en el útero y durante la infancia tiene implicaciones a largo plazo en el desarrollo de enfermedades metabólicas, como obesidad, diabetes tipo 2, ECV e hipertensión (15, 16). Los cambios en el desarrollo adiposo y del metabolismo son adaptaciones importantes que determinan un incremento en el riesgo de síndrome metabólico (17).

Barker y colaboradores afianzaron el concepto del origen del desarrollo de la salud y enfermedad, a través de estudios que vincularon el bajo peso al nacer con el incremento del riesgo de enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes tipo 2 (18). La hipótesis de Barker(19) y la de la insulina fetal (20) han propuesto que el deterioro de la salud cardiovascular de los adultos es programada en el útero por una nutrición materna inadecuada o por una reducción genéticamente determinada del crecimiento fetal, mediada por la insulina, que da como resultado el nacimiento de niños pequeños.

Se ha establecido que el bajo y el elevado peso al nacer, la obesidad materna, la diabetes gestacional y la rápida ganancia ponderal postnatal, particularmente en niños pretérmino, están asociados con un incremento del riesgo de obesidad, intolerancia a la glucosa, insulinoresistencia, dislipidemia e hipertensión en la vida adulta (15).

El crecimiento y desarrollo funcional del feto depende de su genotipo, del medio hormonal y fetal, y de las interacciones con el aporte de nutrientes y oxígeno (21). Un medio intrauterino subóptimo, que resulta del estado nutricional alterado, como la obesidad, o del desequilibrio hormonal materno, tiene el potencial de “reprogramar” el desarrollo placentario y fetal, para asegurar la supervivencia del feto a corto plazo(17), afectándola forma en que las células se dividen, diferencian y responden a su entorno metabólico (15).

Así, se produce la programación del desarrollo del metabolismo energético celular, que estimula el almacenamiento de lípidos y el descenso de su oxidación. Al ocurrir durante la organogénesis, repercute en el metabolismo del tejido adiposo, músculo, hígado, páncreas, sistema cardiovascular y cerebro, promoviendo el desarrollo de insulinoresistencia y/o diabetes tipo 2, hiperglicemia, hiperinsulinemia, ECV y obesidad (16, 17). Cabe destacar que, las adaptaciones suscitadas en la programación de estos trastornos, que son gobernadas por los cambios en la expresión génica, pueden permanecer silenciosas hasta que se produzca un estímulo ambiental, como una dieta elevada en grasa o un medio obesogénico(22).

Justamente, estudios en animales alimentados con dietas ricas en grasa o carbohidratos durante embarazo y lactancia han mostrado un incremento del depósito de lípidos en músculo, tejido adiposo e hígado, así como, modulación de la expresión de genes hepáticos, desarrollo de células β pancreáticas, secreción de insulina y leptina alterados en los hijos jóvenes (21, 23). Posteriormente, esos hijos mostraron programación metabólica, involucrando múltiples órganos, incluyendo tejido adiposo, músculo, hígado y páncreas, y reprogramación de las vías del apetito hipotalámico. Esto pone en evidencia que un ambiente endócrino-sustrato-nutriente inadecuado temprano tiene consecuencias a largo plazo (15).

Se ha propuesto que las alteraciones en el aporte de nutrientes y en la concentración de adipocinas, citocinas y hormonas, como las ocurridas en las complicaciones comunes del embarazo, pueden conducir a la modificación de la función de transporte placentario, lo que, consecuentemente, tiene efectos sobre el crecimiento fetal (24). Algunos estudios han mostrado que la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, del inglés insulin-like-growth factor)-II está reducida en el retardo del crecimiento intrauterino (25) y elevada en fetos GEG(26). Por otra parte, la liberación de los ácidos grasos, que constituyen los triacilgliceroles de las lipoproteínas maternas, requiere la acción de lipasas (lipoproteinlipasa y lipasa endotelial) asociadas a la membrana microvellosa. Las evidencias sugieren que la actividad de éstas aumenta con el avance de la gestación, y las complicaciones durante el embarazo, como la obesidad combinada con diabetes gestacional, también afectan la actividad de la lipasa endotelial (24).

Específicamente sobre el tejido adiposo, existen algunos estudios que sugieren que las etapas

tempranas de la vida pueden ser tomadas como períodos críticos para el crecimiento y desarrollo de los adipocitos en los seres humanos (27). El concepto de períodos críticos del desarrollo fetal puede determinar la susceptibilidad a las enfermedades en la etapa adulta. Éstos ocurren cuando los tejidos son plásticos, es decir, cuando el feto está experimentando una rápida proliferación celular, que lo hace sensible a los cambios ambientales (17). En células aisladas, se ha observado que los primeros depósitos de grasa tienen una elevada capacidad de diferenciación y proliferación, lo cual puede contribuir a definir la posterior expansión del tejido adiposo. Se ha descrito que, cuando las embarazadas presentan obesidad se expone al feto a un ambiente hiperglicémico e hiperinsulinémico, lo que conlleva al incremento de la adiposidad corporal de éste (16). Por otra parte, se debe tener en cuenta que, la adquisición de células grasas en los primeros años de vida parece ser un proceso irreversible (27).

Así, Labayen et al. (28) han observado una relación inversa entre el peso al nacer y la adiposidad abdominal en adolescentes, independientemente de la masa grasa total, edad gestacional, sexo, duración de la lactancia materna, estadio puberal, actividad física y estatus socioeconómico. Esto hace pensar que la nutrición fetal, indicada con el peso al nacer, puede tener un efecto de programación sobre la adiposidad abdominal posteriormente en la vida.

Recientemente se ha investigado la relación del peso al nacer con las hormonas vinculadas al apetito y otros parámetros bioquímicos de niños con sobrepeso de 9 a 10 años de edad (29). Se ha encontrado que el peso al nacer se correlacionó negativamente con la insulinoresistencia y la concentración de grelina (principal hormona orexigénica del organismo) en la infancia, mientras que el tercil más alto de éstese asoció con un incremento del estrés oxidativo. Esto sugiere que la grelina puede estar implicada en el mayor aumento de peso ocurrido en niños con sobrepeso que tuvieron menor peso al nacer. Justamente, en ratas y ratones, se ha constatado que los hijos de gestantes obesas desarrollan hiperfagia(30). También se ha documentado hipoactividad y/o una reducción de la masa y función muscular.

CONCLUSIONES

El exceso de peso durante el embarazo constituye un factor de riesgo de obesidad y patologías cardiometabólicas en los hijos, a corto y largo plazo. Es fundamental procurar un incremento de peso adecuado en las gestantes, con la finalidad de minimizar los riesgos para la salud tanto en las madres como en los hijos.

Existen evidencias que relacionan la programación metabólica del desarrollo fetal con la obesidad materna, lo que plantea la necesidad de implementar medidas dirigidas a la captación temprana durante la gestación y previa a la concepción. El tratamiento oportuno de las embarazadas y de las mujeres en edad fértil con exceso de peso debe constituir una prioridad en las políticas de salud, como estrategia para reducir la propia obesidad y las patologías metabólicas a largo plazo en los hijos, y por lo tanto, de la población general. Es necesario desarrollar más estudios en humanos, con seguimiento de los niños a largo plazo, para poder comprobar los hallazgos descritos en animales y elucidar medidas terapéuticas y preventivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dennedy MC, Dunne F. The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(4):573-89.
 2. Dennedy MC, Avalos G, O'Reilly MW, O'Sullivan EP, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: Raised Maternal Body Mass Index (BMI) Adversely Affects Maternal and Fetal Outcomes in Glucose-Tolerant Women According to International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E608-E12.
 3. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417. e1-.e6.
 4. Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci*. 2010;119(3):123-9.
 5. Friis CM, Paasche Roland MC, Godang K, Ueland T, Tanbo T, Bollerslev J, et al. Adiposity-related inflammation: Effects of pregnancy. *Obesity*. 2013;21(1):E124-E30.
 6. Kim Y-J, Hong Y-C, Lee K-H, Park HJ, Park EA, Moon H-S, et al. Oxidative stress in pregnant women and birth weight reduction. *Reprod Toxicol*. 2005;19(4):487-92.
 7. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, et al. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):62.e1-.e7.
 8. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011;32(2):205-12.
 9. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: Implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;115, Supplement 1(0):S6-S10.
 10. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. *Krause Dietoterapia*. 13 ed. Barcelona: El Sevier, S.L.; 2012. 1264 p.
 11. Kinoshita T, Itoh M. Longitudinal variance of fat mass deposition during pregnancy evaluated by ultrasonography: the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;61(2):115-8.
 12. IOM, NRC. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Washington (DC): The National Academies Press; 2009. 854 p.
 13. Rooney BL, Schauburger CW. Excess Pregnancy Weight Gain and Long-Term Obesity: One Decade Later. *Obstet Gynecol*. 2002;100(2):245-52.
 14. Vesco KK, Sharma AJ, Dietz PM, Rizzo JH, Callaghan WM, England L, et al. Newborn size among obese women with weight gain outside the 2009 Institute of Medicine recommendation. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):812-8.
 15. Innis SM. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr*. 2011;7:112-23.
 16. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanatray L, Zhang S, Ozanne SE, McMillen IC. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes*. 2015.
-

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL NORMAL Y DE SUS DESVIACIONES

Dr. Alberto Sosa Olavarría, PhD

Médico Gineco-Obstetra, Perinatólogo. Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología,
Universidad de Carabobo. Sociedad Venezolana de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología.
Carabobo. Venezuela

INTRODUCCIÓN

La incorporación de recursos tecnológicos ha cambiado en forma notable el ejercicio y la práctica de la obstetricia, dentro de esta, la ultrasonografía en todas sus modalidades representa el avance más significativo en el diagnóstico y tratamiento obstétrico en las últimas tres décadas, constituyéndose en herramienta fundamental de la Auxología fetal (1,6, 7-10,12-19, 38,40) y en la conducción y manejo del embarazo de alto riesgo (EAR).

Es por ello que, a pesar de la información relacionada con el crecimiento fetal y de las diferentes estrategias diseñadas para su estudio (1-43), se hace necesaria e impostergable una revisión y actualización de estudios perinatales que aporten nuevos datos sobre biometría fetal, que estén apoyados en sistemas ecográficos de generación reciente; de igual manera, deben ser integrados al estudio fetal, formas vanguardistas de interpretación de resultados estadísticos que puedan contribuir a dar mayor precisión a estos resultados como pudiera ser el Z-score tanto en la biometría ecográfica, así como en la flujometría Doppler (11).

La evaluación del crecimiento fetal y de sus desviaciones constituye un reto al que diariamente se enfrenta el médico que emplea la ultrasonografía como recurso auxológico o antropométrico fetal, pero una vez que obtiene múltiples medidas del cuerpo y procede a la estimación del peso de éste, a través de innumerables fórmulas matemáticas (12) en las que indudablemente influye la calidad de las mediciones (13, 41), se encuentra con un hecho irrefutable cual es, que dicho cálculo se aparta de la realidad entre un 5 a 20%, cifra que se incrementa cuando las desviaciones ponderales se ubican hacia los extremos superiores o inferiores de la distribución gaussiana (37,38).

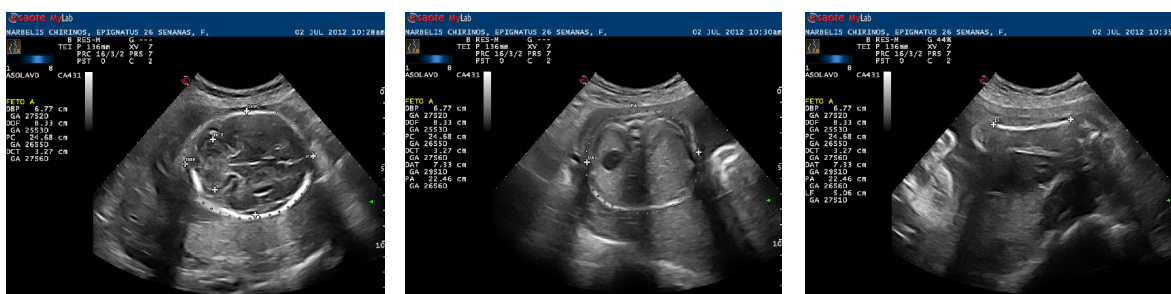
La tipificación del crecimiento fetal como adecuado (AEG), grande (GEG) o pequeño (PEG) es una necesidad clínica y se ha basado en criterios estadísticos que utilizan como referentes las medidas de tendencia central y de dispersión (promedios y desvío estándar), o de posición (mediana y percentiles), y dentro de estos criterios son múltiples las conceptualizaciones para cada una de las circunstancias que se pretenden definir, así para fetos PEG se usa el criterio de la ubicación del peso estimado por debajo de las 2 desviaciones estándar (-2 DE), o la ubicación por debajo del percentil 10, 5 o 3, mientras que para el feto GEG, el peso estimado ubicado en +2DE, o por encima de los percentiles 90 o 95. Como complemento a estos criterios se ha venido incorporando el denominado Z-score como herramienta que toma en cuenta la medida o biometría actual, los valores de referencia para el parámetro evaluado y el desvío estándar del mismo,

con lo que se pretende disminuir la limitante de una simple medida comparada con el valor promedio, su desviación estándar o ubicación percentílica en la tabla de referencia. Este sistema de puntuación ha venido siendo empleado por numerosos autores (4, 17, 30, 35) y recomendado por la OMS para la construcción de tablas auxológicas actualizadas (43). Resulta evidente que hasta el momento no existe un criterio unánime, de general aceptación y aplicación, para la tipificación del crecimiento fetal normal y de sus desviaciones, lo que trae como consecuencia una sub o sobre valoración del diagnóstico de estas, con la subsecuente información errada hacia el paciente induciendo una iatroanosiogénesis y, en no infrecuentes ocasiones, la toma de decisiones erradas que conducen a la interrupción a destiempo de un embarazo, que por lo demás iba evolucionando con normalidad, conocidas son las repercusiones e impacto de la ansiedad materna (parental) sobre el curso del embarazo y el feto (2).

Nueva Herramienta Auxológica (Índice CAF)

Con el objetivo de buscar un camino unificador y globalizante desde el punto de vista conceptual. Mediante un estudio de 1012 gestantes, hemos diseñado una herramienta (44) que integra en una fórmula los tres parámetros de mayor confiabilidad en la predicción de la edad gestacional, dicha fórmula consiste en sumar la Circunferencia Cefálica (C) a la Circunferencia Abdominal (A) y al producto obtenido restarle la Longitud del Fémur (F) para cada edad gestacional $(CC + CA) - LF$. La correlación entre el CAF y la edad gestacional ha demostrado ser de elevado grado (Gráficos N° 1 y 2), permitiendo elaborar una curva de evolución de dicho índice (Gráfico N° 3). El índice obtenido en la evaluación obstétrica debe ser comparado con los valores, contenido en la tabla (Gráfico N° 4) que relaciona cada semana de gestación con los referentes al crecimiento PEG, AEG y GEG. La obtención de dos índices separados por un intervalo de 3.4.5 y hasta de 6 semanas, permite calcular la velocidad del crecimiento fetal mediante la fórmula $(CAF2 - CAF1) / N^{\circ}$ de semanas, donde el CAF1 representa la medida inicial y el CAF2 la más reciente. La correlación entre la aceleración y la edad gestacional ha resultado de elevado grado (Gráfico N° 5), al igual que la correlación entre el CAF y el peso estimado fetal (Gráfico N° 6). El Peso Fetal (Promedio y DE) según valores de CAF se muestra en el Gráfico N° 7, mientras que en el Gráfico N° 8 se presenta la distribución de valores del índice CAF para cada edad gestacional en semanas y de acuerdo al Z score y de sus desviaciones. La capacidad Diagnóstica para el peso menor de 2500 gramos en una muestra de 254 casos de gestantes con factores de riesgo para CIUR se muestra en el gráfico N° 9)

Grafica 1. Reparos anatómicos para la biometría ultrasonográfica empleada



A la izquierda, Circunferencia cefálica en el plano axial de las tres fosas del cráneo. En el centro, plano axial del abdomen a nivel de cámara gástrica y bazo. A la derecha, diáfisis del fémur. Luego de calcular los valores de Z Score y sus extremos (0 ± 2 ZS) de este índice, desde las 13 semanas de gestación hasta las 38 semanas; se encuentra que para los valores del 0ZS se corresponden los fetos cuyo peso fue adecuado para la edad gestacional (AEG), $-2,0$ ZS para los pequeños para la edad (PEG) y para los grandes (GEG) los valores ubicados en o por encima de $+2,0$ ZS (**Gráfico N° 5**)

Como quiera que la tipificación del crecimiento fetal y de sus desviaciones no puede ser fundamentado en una medida única, sino en la obtención seriada de los parámetros biométricos integrados, en el CAF se procedió a calcular la velocidad de crecimiento en función del intervalo transcurrido entre dos mediciones expresado en semanas aplicando la fórmula $(CAF_2 - CAF_1) / N^\circ$ semanas, para así obtener la velocidad de crecimiento, cuyo comportamiento se observa en el **gráfico N° 6**.

Esta velocidad varía en los diferentes segmentos de la curva y para cada condición (PEG, AEG y GEG), entre las 12 y 20 semanas la velocidad se mantiene casi constante en 1,89 (1,7- 2,0). Entre las 21 y 32 la velocidad para los PEG se sitúa alrededor de 1,58; para los AEG 1,75 (1,7-2,2) y para los GEG 1,92 (1,7-2,2), a partir de las 33 semanas y hasta el término, la curva se desacelera y sus valores se ubican en 1,3 (1,1- 1,4). En general, con velocidades menores a 1,5 se debe plantear el diagnóstico de PEG, entre 1,5 y 2,0 se ubican los AEG y por encima de 2,0 los que presentan crecimiento acelerado y pudieran encontrarse en la categoría de GEG.

El CAF es un parámetro que ubica al momento del primer examen (CAF_1) con significativa certeza la condición de AEG, PEG, y GEG, en especial a partir de la semana 16, dada la variabilidad intra e inter observador por debajo de la misma, y a la vez puede ser utilizado en función de velocidad en función de las semanas transcurridas (CAF_2) para la detección del feto que comienza a desviar su crecimiento a lo largo del embarazo, o hasta inclusive detectar errores en mediciones previamente realizadas y las coincidencias o no del índice con la edad de gestación.

Resumen de la estrategia

1. Realizar en cualquier momento del embarazo a partir del segundo trimestre una obtención del índice,
 2. Llevar el valor obtenido a la tabla y proceder a una primera aproximación diagnóstica (CAF_1),
 3. Luego de transcurridas 3, 4, 5 y hasta 6 semanas (dependiendo de la precocidad del primer CAF y de la condición de riesgo para el embarazo), proceder a un segundo cálculo del índice (CAF_2).
 4. Se debe restar, CAF_2 al valor del CAF_1 y el resultado dividirlo entre el número de semanas
 5. La velocidad obtenida menor de 1,5 apunta hacia una desaceleración del crecimiento, entre 1,5-2,0 una velocidad adecuada y mayor a 2,0 orienta hacia la posibilidad hacia un crecimiento acelerado.
 6. De igual forma, para un uso práctico del CAF recomendamos incorporar a cada historia perinatal el Gráfico N° 7 e ir colocando los valores obtenidos en cada valoración y así detectar
-

cualquier desviación de los rangos de la curva.

7. Entre las 22 y 34 semanas es posible calcular el CAF esperado (CAF_e) multiplicando la EG por 2 y restándole 10 al producto. Este café es comparado con el obtenido durante el estudio (CAF_o) y si la diferencia se encuentra entre ± 3 , el feto puede ser tipificado a priori como AEG.

La capacidad diagnóstica evaluada hasta el momento para PEG reportó una sensibilidad de un 93,7 (IC95% 81,8 – 98,4), para los AEG una especificidad (exclusión de la condición de PEG) de 87,6 (IC95% 84,3 – 90,3), mientras que para la exclusión de la condición GEG (especificidad) de 98,3 (IC95% 96,7 – 99,2), siendo la sensibilidad baja (58.4%).

Uso combinado entre la relación (%) entre las elipses Cerebelo/Abdominal y del Índice CAF en la Evaluación del Crecimiento Fetal Normal y asimétrico:

El índice CAF (1) permite clasificar el crecimiento del feto en adecuado, pequeño o grande para la edad gestacional (AEG; PEG,GEG), pero a pesar de su elevada y significativa correlación con la edad gestacional, presenta limitaciones en cuanto al número de falsos positivos (, lo cual obliga a establecer una velocidad de crecimiento entre dos CAF (CAF₂-CAF₁) dividido entre el número de semanas (3 o más) transcurridas entre ambos estudios y cuyos valores se ubican en rango de 1,5 a 2,0 (5), sin embargo, no cesa nuestra búsqueda de herramientas que nos permitan el mayor grado de certeza diagnóstica y lo más lejano posible de la incertidumbre que generan los falsos positivos y negativos.

Al respecto, existen dos variables que se diferencian por su comportamiento en casos de que el crecimiento fetal se vea afectado y son el cerebelo en menos y el abdomen fetal en mas, el primero ha sido propuesto para predecir mejor la edad gestacional en los casos que presentan variación en la forma de la cabeza fetal y en los estados que alteran el crecimiento fetal (6) (Trimor-Tritsch; mediciones cefálicas), mientras que el segundo es afectado en sus dimensiones cuando el feto experimenta una disminución en sus aportes nutricionales.

Ambos son accesibles desde etapas muy tempranas en el segundo trimestre en planos axiales, y los trabajos realizados por Cabbad y cols. (7), mostraron que los fetos con deterioro del crecimiento fetal de tipo asimétrico tenían un diámetro transverso del cerebelo (TC) menor al esperado, pero dentro del rango normal. Igualmente, otros reportes (6) refieren encontrar una relación Transverso del Cerebelo/Circunferencia Abdominal mayor a 2DE en fetos con RCIU asimétrico.

Es por ello que basado en estos argumentos, se propone evaluar una relación porcentual entre la medición de la elipse del Cerebelo (EC) dividida entre la elipse del Abdomen (EA) a fin de obtener un índice que certifique la proporción adecuada a un crecimiento fetal adecuado, o detectar alteraciones de la misma en aquellos casos en que se presente, a fin de correlacionarlas con la condición de feto pequeño para la edad gestacional (PEG), adecuado para la edad gestacional (AEG) y grande para la edad gestacional (GEG) según su índice CAF. La metodología empleada para la obtención de las elipses del cerebelo y del abdomen, se muestra en el gráfico N° 10, La distribución de los valores y de correlación bivariable de la relación (%) de las elipses Cerebelo/ Abdominal y los demás parámetros comparados entre sí, no difirieron de manera es-

tadísticamente significativa, ubicando los valores promedio y su respectiva dispersión de manera con-stante para cada intervalo de clase, lo que permite concluir que todo feto con CAF tipificado como PEG, con aceleración de < 1.5 y relación de elipses $< 10\%$ es un CIUR asimétrico, mientras que aquel con relación de elipses entre 11 y 15 % es CIUR simétrico.

En el caso de fetos tipificados por el CAF como GEG, aceleración por encima de 2.5 y con una relación de elipses Cerebelo/Abdomen por encima de 15 % confirmaría el diagnostico.

En el Gráfico N° 11 se diagrama del comportamiento de las curvas de las variables estudiadas con sus respectivos coeficientes de correlación lineal (R^2).

TIPIFICACION DEL LOS FETOS PEG:

1. PEG constitucional: Producto de padres de baja estatura según valores de referencia. Cribado 11-14 semanas normal. Completar estudios serológicos de cribado. Feto con Biometría concordante. Ecoanatomía normal. OVF Doppler normales. Muestran crecimiento menor al esperado pero sostenido (CAF ubicado como PEG con velocidad igual o superior a 1,5), no presentan alteraciones hemodinámicas, perfil biofísico incluyendo TRF normal. Pronóstico favorable.

2. CIUR Simétrico: Producto de padres con medidas antropométricas dentro de valores de referencia, factores de riesgo genético o infecciosos pueden estar presente. Cribado 11-14 alterado o normal. Biometría fetal simétrica. CAF ubicado en PEG con velocidades menores a 1,5 y expresión precoz. Marcadores ecográficos dismorfogenéticos presentes o ausentes. OVF Doppler variable, recordando: CIUR Simétrico + OVF Doppler alterado + ILA Normal = Altas probabilidades de cromosopatía. La desproporción entre CC mayor que la CA, asociado a oligohidramnios y placentomegalia debe hacernos sospechar la posibilidad de triploidías. Se sugiere cariotipo y perfil infeccioso. Pronóstico en función de la etiología.

3. CIUR Asimétrico: Producto de padres con medidas antropométricas dentro de valores de referencia, generalmente existe asociación con patología de base materna previa o de aparición en la gestación, tales como: trastornos hipertensivos, patología crónica vascular, enfermedades inmunológicas, etc. Biometría fetal discordante, aplanamiento tardío de la curva de crecimiento o desaceleración, desproporción CC/CA. ILA disminuido. OVF Doppler alterado y con cascada de deterioro progresivo. Exige monitoreo estricto con Perfil Hemodinámico y Biofísico. Evaluación del índice de impedancia de la Arteria Pulmonar (APta/te) para auxiliar en la toma de decisiones. Alto Riesgo de Hipoxia feto-neonatal. Complemento de medidas terapéuticas. Manejo de la patología materna concomitante especialmente trastornos hipertensivos del embarazo (THE). Pronóstico: Recién Nacido de Alto Riesgo (AR). Adulto de AR para patología cardiovascular y metabólica.

Perfil Hemodinámico Feto-Placentario Doppler: (PHFP)

La evaluación del perfil hemodinámico feto-placentario debe incluir la obtención y análisis integral de las ondas de velocidad de flujo (OVF) de los siguientes segmentos vasculares: Arteria Uterina, Arteria Umbilical, Arteria Cerebral Media, Ductus Venoso, y del Istmo de la Aorta

(50,51). El análisis flujométrico integrado permitirá orientar la conducta en cada caso.

CASCADA DE DETERIORO HEMODINAMICO FETAL EN EL CIUR ASIMETRICO:

1. **Arteria Uterina (AUt):** sin cambios fisiológicos, patrón morfométrico de elevada resistencia y con muescas (incisuras o “notch”). Ondas normales no son excepcionales cuando el daño es intrínsecamente placentario y no secundario a la ausencia de cambios fisiológicos

2. **Arteria Umbilical (AU):** Al inicio flujo de alta resistencia (comprobado con IP, IR o S/D), pérdida progresiva de las velocidades diastólicas y en etapas más graves flujo diastólicas en reversa.

3. **Arteria Cerebral Media (ACM):** en etapa inicial patrón de baja resistencia, o alteración de la relación cerebro-placentaria (RCP), vasodilatación cerebral, asociado a aumento de resistencias umbilicales, posteriormente ocurrirá un fenómeno de normalización del flujo cerebral que trae IP, IR o relación S/D normalizados pero que corresponde con pérdida de los mecanismos de compensación, progresivamente ocurrirá pérdida de las velocidades diastólicas hasta la desaparición de diástoles y la reversa del flujo.

4. **Istmo de la Aorta (IAo):** IFI o ISI indicativo de pérdida progresiva o inversión de velocidades diastólicas, la aparición de esto marca la necesidad impostergable de considerar la interrupción de la gestación por alto riesgo de daño neurológico por mecanismo de irrigación cerebral con flujo desoxigenado proveniente de la poscarga derecha.

4. **Ductus Venoso de Aranzio (DV):** Al inicio y por aumento de la redistribución porto-ductal aparece un aumento de las velocidades diastólicas (a), luego disminuyen progresivamente hasta la reversa, signo de flejamiento de VD. Criterio tardío de interrupción.

5. **Índice de impedancia de Arteria Pulmonar (IAPta/te):** Consiste en obtener la onda de velocidad de flujo Doppler en el tronco de la arteria pulmonar y dividir el tiempo de aceleración (ta) entre el tiempo de eyección (te) y si el valor obtenido es superior a 0,31 (>31%) orienta acerca de una impedancia pulmonar que ha adquirido suficiente “maduración” para una etapa de transición respiratoria neonatal con la menor probabilidad de contratiempos (45). Recientemente los autores hemos venido trabajando en la determinación por Doppler de la presión media en la arteria pulmonar fetal (PMAP) como un factor para predecir madurez del lecho vascular pulmonar y riesgos de hipertensión feto-neonatal, los resultados iniciales ya han sido presentados (46) y estamos próximos a publicar nuestra experiencia, este parámetro también resulta de utilidad a la hora de evaluar los eventos hemodinámicos fetales consecuencia de la insuficiencia placentaria (síndrome de mala adaptación vascular) y auxiliar en la toma de decisiones sobre el momento óptimo de interrupción.

Existen otros sectores vasculares que muestran cambios que pueden ser detectadas al Doppler y que son menos empleadas en el PHFP, estos serían alteraciones en flujo Aórtico, en arteria esplénica, renales, en los flujos atrio-ventriculares o signos de disfunción cardíaca, diastólica o sistólica, cuya expresión más tardía y severa sería el flujo venoso umbilical pulsátil que es un patrón ominoso y señalizador de muerte fetal inminente por falla cardiovascular.

MANEJO DEL FETO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL

De acuerdo con el Comité del American College of Gynecologists (ACOG) (Boletín 22, Obstet Gynecol Vol. 96, No. 5) los factores de riesgo, con exclusión de diabetes mellitus preexistente, para la macrosomía fetal, en orden decreciente de importancia, son los siguientes: antecedentes de macrosomía, peso antes del embarazo de la madre, el aumento de peso durante el embarazo, la multiparidad, el feto masculino, la edad gestacional más de 40 semanas, la etnia, el peso de nacimiento de la madre, la talla materna, la edad materna menor de 17 años y una pantalla de glucosa de 50 g positiva con un resultado negativo en la prueba de tolerancia a la glucosa de tres horas.

En consecuencia, son varios los parámetros que debemos considerar para su diagnóstico, entre ellos las características antropométricas de los progenitores, los antecedentes de diabetes en la familia, de síndrome de resistencia a la insulina en la paciente, el incremento ponderal materno por encima de los límites esperados para la edad de gestación y los antecedentes de fetos grandes en partos previos.

La evaluación del crecimiento fetal a lo largo del embarazo mediante el índice CAF y la velocidad de crecimiento mediante el mismo, constituyen el criterio auxológico más importante y en el embarazo avanzado la evaluación del panículo adiposo fetal tales como el grosor del área del deltoides, la bola adiposa de Bichat, el grosor del panículo en muslo fetal, de la piel del dorso, el grosor excesivo de la placenta, la cantidad de líquido amniótico, etc., forman parte de la constelación de signos ultrasonográficos que apuntan hacia el feto GEG y cuyo peso al nacer se ubica por encima de los 4000 gr.

El empleo de parámetros biométricos aislados y combinados con sus respectivas ecuaciones para la estimación del peso fetal muestran resultados muy variables con errores que van desde los 100 hasta los 500 gr., lo que lo hace poco confiable, en consecuencia, en nuestro centro se viene manejando el índice CAF y el diferencial de medidas secuenciales de este en función del número de semanas entre un estudio y otro.

Son numerosos e importantes los riesgos materno-fetales y neonatales en estos casos: Distocia de hombros, parálisis del plexo braquial, lesiones óseas incluyendo fracturas, trabajo de parto prolongado, hipoxia perinatal, parto instrumental, lesiones del canal blando, hemorragia puerperal, cesárea por desproporción céfalo-pélvica, síndrome de dificultad respiratoria (SDR) neonatal, hipoglucemia, policitemia e ictericia han sido reportados.

Cuando un índice CAF es indicativo de GEG y velocidades de crecimiento son superiores a 2.0 resulta mandatorio realizar pruebas de tolerancia a la glucosa, con carga de 75 gr cuando no hay antecedentes y CTG de 3 horas con carga de 100 gr cuando están presentes los antecedentes o valores elevados de glicemia en ayunas.

Así mismo, debemos señalar que la capacidad diagnóstica del índice CAF y su velocidad no resultan tan eficaces como lo son para los casos de PEG, pues en la casuística obtenida hasta el mo-

mento con peso mayor a los 4000 gr, solo un (29,16%) presentaron una velocidad superior a 1,7; en consecuencia y como quiera que el diagnóstico de esta condición continúa siendo un reto, recomendamos emplear la tabla del índice CAF que muestra los valores completos, positivos y negativos del Z Score. (Gráfico N° 8) para ubicar la distancia del promedio a la que se encuentra el caso evaluado, complementando estos datos con la respuesta materna a la carga a la glucosa y evaluación del panículo adiposo subcutáneo fetal (47). El cálculo de la volumetría (3D) de las extremidades pudiera ser otro recurso complementario para el diagnóstico de fetos GEG (48). La asociación del CAF al término del embarazo con una circunferencia abdominal igual o superior a 35 cm (49, 50) pudiera mejorar la capacidad diagnóstica de macrosomía fetal. De todas maneras, debemos hacer hincapié que el diagnóstico certero de feto GEG continúa siendo un reto no superado para la ultrasonografía actual.

POR QUÉ DEL USO DE Z SCORE, EN EL CÁLCULO DE LA BIOMETRÍA FETAL

El Z score o índice de Altman, se define como la diferencia entre el valor individual y el valor medio de la población de referencia para la misma edad o talla, dividido entre la desviación estándar de la población de referencia. Es decir, identifica cuán lejos de la media (de la población de referencia) se encuentra el valor individual obtenido (43)

El puntaje Z mide la distancia que hay entre el valor de la medición de nuestro paciente y el valor de la media y al comparar estos valores con los casos de distribución normal encontramos que el valor Z 0, coincide con la media, mediana y el percentil 50.

Cada unidad de Puntaje Z equivale a un paso que nos alejamos del percentil 50. Si el valor es positivo significa que nos alejamos hacia valores más altos que el percentil 50, mientras que si el valor de Z es negativo implica que nos alejamos del percentil 50 hacia valores más bajos.

Si nos separamos 2 puntajes Z encima del percentil 50, tendremos equivalencia al percentil 97 y si nos separamos 2 unidades debajo del percentil 50, tendremos equivalencia al percentil 3.

El puntaje Z permite evaluar y seguir antropométricamente en forma más precisa tanto a fetos que están dentro del rango de normalidad como a los que estén por fuera de los mismos. Permite valorar en forma numérica cuanto se alejan de los valores normales y monitorear su evolución en forma más precisa. (17, 30, 37)

Las representaciones de las frecuencias expresadas en puntuaciones Z se correlacionan perfectamente con lo que hoy conocemos como curva de distribución normal, desarrollada por Gauss. Actualmente, todos los indicadores de los puntos de corte en las referencias OMS se basan en puntaje Z. Los indicadores permiten identificar o seleccionar a los individuos con mayor probabilidad de riesgo o daño.

Entre las ventajas que ofrece el uso de la Puntuación Z encontramos: Primero, permite identificar un punto fijo, en las distribuciones de los diferentes indicadores a través de diferentes edades y marca la distancia a la que se encuentra el valor actual del parámetro cuantificado

desde el valor de la media o promedio correspondiente a la edad; segundo, es útil para consolidar estadísticas ya que permite que la media y sus desviaciones estándar sean calculadas para un grupo poblacional, siendo la manera más sencilla de describir la población de referencia y realizar comparaciones con ella, y tercero, los puntos de corte permiten mejorar la capacidad para identificar, en este caso, a los fetos que sufren o están en riesgo de padecer algún problema en su curva de crecimiento.

El punto de corte más usado, es el de -2 de puntuación Z, para cualquier tipo de indicador empleado, esto significa que si un feto tiene un valor que cae por debajo de -2 de puntuación Z, tiene baja talla, bajo peso, un crecimiento retardado u otra afectación moderada o severa relacionada con la medida fetal realizada, en la severa el valor siempre cae por debajo de -3.

Indudablemente que la aplicación del Z score en la práctica cotidiana del obstetra moderno, constituye una herramienta útil que permite unificar criterios de selección de aquellos pacientes de riesgo, al instaurar un lenguaje universal en la forma de categorizar el desarrollo fetal en sus diferentes biometrías.

CONCLUSIONES

La mayor ventaja del índice CAF es que obvia la predicción o cálculo de peso en función de las ecuaciones más frecuentemente empleadas con tal fin y cuyos márgenes de error varían, es decir que pretende sustituir la estimación de peso por la condición de adecuado, pequeño o grande a la edad gestacional, términos por demás mucho más comprensibles para la paciente y que permite reducir la ansiedad generada por el informe de la ubicación en percentiles o de peso en gramos.

El índice CAF nos permite una conducción adecuada de los casos con desviaciones de su curva de crecimiento mediante el uso de métodos complementarios (perfil hemodinámico feto-placentario mediante flujometría Doppler-PHFP) para evaluar la salud fetal.

La Relación entre Elipses de Cerebelo y Abdomen permite establecer la proporcionalidad entre dos parámetros, uno escasamente o difícilmente afectado por el CIUR, el cerebelo, y otro que constituye un área anatómica de impacto preferencial en casos de crecimiento fetal restringido como lo es el abdomen. Mediante este índice es posible diferenciar entre el PEG "sano" con crecimiento simétrico y el CIUR asimétrico. Claro está que estos datos deben sumarse a la clínica perinatal y a los aportados con la flujometría Doppler.

La posibilidad de conocer antes de nacer del Potencial Genético de Crecimiento para proyectarlo sobre la curva biométrica actual, la adiposidad fetal y los marcadores bioquímicos maternos continúan siendo blanco de investigaciones mientras tanto debemos conformarnos con las herramientas actuales que nos proporciona la ultrasonografía en sus diversas modalidades y quizás próximo está la aparición de marcadores bioquímicos que coadyuven a la importante tarea de proteger los intereses de nuestros pacientes intrauterinos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 29–34.
 2. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, Astrom M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 467–476.
 3. Bobrow CS, Soothill PW. Fetal growth velocity: a cautionary tale. *Lancet* 1999; 353: 1460.
 4. Capmas P, Salomon LJ, Picone O, Fuchs F, Frydman R, Senat MV. Using Z-scores to compare biometry data obtained during prenatal ultrasound screening by midwives and physicians.
 5. Coomarasamy A, Fisk NM, Gee H, Robson SC. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guideline No. 31: The investigation and management of the small for gestational age fetus. Good practice guideline. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: London, November 2002.
 6. 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: 1030–1038.
 7. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 125–131.
 8. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 35–43.
 9. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 125–131.
 10. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 4. Femur length. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 132–135.
 11. Da Silva FC, de Sá RA, de Carvalho PR, Lopes LM. Doppler and birth weight Z score: predictors for adverse neonatal outcome in severe fetal compromise. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007 Mar 20;5:15.
 12. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jan;25(1):80-9. Review
 13. Dudley NJ, Chapman E. The importance of quality management in fetal measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Feb;19(2):190-6
 14. Gardosi J. Customized growth curves. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 715–722.
 15. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 168–174.
 16. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 333–337.
 17. Hooper P. Models for Fetal Growth and Health Outcomes at Birth <http://www.stat.ualberta.ca/~hooper/research/papers+talks/talk28Jan05.pdf>
 18. Hindmarsh PC, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Cole TJ. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth. *Pediatr Res* 2002; 52: 263–268.
 19. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 126–135.
 20. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Zimmermann R, Huch R, Huch A, Wisser J. Fetal
-

- ultrasound biometry: 2. Abdomen and femur length reference values. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 136–143.
21. Larsen T, Petersen S, Greisen G, Larsen JF. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. *Early Hum Dev* 1990; 24: 37–45.
22. Lampl M, Jeanty P. Timing is everything: a reconsideration of fetal growth velocity patterns identifies the importance of individual and sex differences. *Am J Hum Biol* 2003; 15: 667–680.
23. Lombano F, Block BS. A concise method of calculating fetal weight percentile *J Reprod Med*. 2005 Jan;50(1):19-22.
24. Macaskill P, Walter SD, Irwig L, Franco EL. Assessing the gain in diagnostic performance when combining two diagnostic tests. *Stat Med* 2002; 21: 2527–2546.
25. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 283–298.
26. Milani S, Bossi A, Bertino E, di Batista E, Coscia A, Aicardi G, Fabris C, Benso L. Differences in size at birth are determined by differences in growth velocity during early prenatal life. *Pediatr Res* 2005; 57: 205–210.
27. 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: 908–912.
28. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 844–848.
29. Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth velocity. *Lancet* 1999; 353: 2156.
30. Mondry A, Pengbo L, Loh M, Mongelli M. Z-velocity in screening for intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Nov;26(6):634-8
31. Odeh RE, Evans JO. Algorithm AS 70: Percentage points of the normal distribution. *Appl Stat* 1974; 23: 96–97.
32. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15: 237–263.
33. Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD, Howie PW, Patel NB. Standards for ultrasound fetal growth velocity. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 60–69.
34. Owen P, Khan KS. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth retardation in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 536–540.
35. Sananes N, Guigue V, Kohler M, Bouffet N, Cancellier M, Hornecker F, Hunsinger MC, Kohler A, Mager C, Neumann M, Schmerber E, Tanghe M, Nisand I, Favre R. Use of Z-scores to select a fetal biometric reference curve. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Oct;34(4):404-9.
36. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):550-5.
37. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Buvat I, Ville Y. Impact du choix des courbes de référence de biométrie foetale. Ou comment utiliser les Z-scores pour bien choisir. *JIOG* 2005; 7: 561–576.
38. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Buvat I, Ville Y. The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 559–565.
39. Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, Althuser M. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 193–198.

-
40. Snijders RJM, Nicolaidis KH. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 34–48.
 41. Sarris I, Ioannou C, Chamberlain P, Ohuma E, Roseman F, Hoch L, Altman DG, Papageorgiou AT; Intra- and interobserver variability in fetal ultrasound measurements International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Mar; 39(3):266-73. doi: 10.1002/uog.10082.
 42. Sarris I, Ioannou C, Dighe M, Mitidieri A, Oberto M, Qingqing W, Shah J, Sohoni S, Al Zidjali W, Hoch L, Altman DG, Papageorgiou AT; Standardization of fetal ultrasound biometry measurements: improving the quality and consistency of measurements. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Dec; 38(6):681-7. doi: 10.1002/uog.8997.
 43. World Health Organization (WHO). *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. WHO Technical Report Series number 854. WHO: Geneva, 1995.
 44. Alvarez Moya E., Sosa Olavarría A. Índice CAF Nueva Herramienta para evaluar el Crecimiento Fetal y sus desviaciones. *Ultrasonografía y Clínica Embrio-Fetal*. 2012; 6: 40-48 <http://www.sovuog.com/revista.html>
 45. Schenone M, Sampson J, Suhag A, Jenkins L, Mari A, A Non-invasive Method to Predict Fetal Lung Maturity Using Fetal Pulmonary Artery Doppler Wave Acceleration/Ejection Time Ratio. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;206(1) S170, Abstract 393.
 46. Sosa-Olavarría, A. Zurita-Peralta, J. Prieto F. Schenone C. Schenone M. Fetal pulmonary artery pressure evaluation using Doppler. OP, 37th annual pregnancy meeting. Las Vegas, January 23-27, 2017.
 47. Gojnic M, Stefanovic T, Perovic M, Arsic B, Garalejic E, Micic J, Maricic Z, Ratkovic R, Ljubic A. Prediction of fetal macrosomia with ultrasound parameters and maternal glycemic controls in gestational diabetes mellitus. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(4):512-5.
 48. Sosa-Olavarría, A. Zurita-Peralta, J. Prieto F. Schenone C. Schenone M. Fetal pulmonary artery pressure evaluation using Doppler. OP, 37th annual pregnancy meeting. Las Vegas, January 23-27, 2017.
 49. Bamberg C, Hinkson L, Henrich W. Prenatal detection and consequences of fetal macrosomía *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(3):143-8.
 50. Chaabane K, Trigui K, Louati D, Kebaili S, Gassara H, Dammak A, Amouri H, Guermazi M. Antenatal macrosomia prediction using sonographic fetal abdominal circumference in South Tunisia. *Pan Afr Med J*. 2013 Mar 21;14:111.
 51. Dadkhah F(1), Kashanian M, Bonyad Z, Larijani T. Predicting neonatal weight of more than 4000 g using fetal abdominal circumference measurement by ultrasound at 38-40 weeks of pregnancy: a study in Iran. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39(1):170-4
 52. Figueras F, Gratacós E, Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98
 53. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):497-503. PMID:15695993
 54. Del Rio M, Martínez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B,
-

Gratacos E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 41–47.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Dr. Manuel Sanchez Seiz

Unidad de Ecografía. Instituto de Salud Pública.
Madrid. España

INTRODUCCIÓN

Las primeras aproximaciones de cómo se desarrolla el crecimiento fetal, se realizaron con curvas datadas en meses lunares y que comparaban la edad de la gesta con la longitud cabezalcáneo y con el peso fetal en gramos. La curva de longitud es una línea recta que sigue una progresión aritmética, mientras que la curva de peso es una parábola que sigue una progresión geométrica, en la que el incremento es progresivamente acelerado.

La razón y el interés de la medición de la longitud fetal estaba en fines embriológicos y médico legales, donde se tomaba la longitud y no el peso fetal como dato básico. Es muy conocida la fórmula propuesta por Haase(1), que establecía que en la primera mitad del embarazo la longitud del feto era igual al cuadrado de los meses lunares contados a partir de la última regla; mientras que en la segunda mitad, la longitud sería cinco veces los meses lunares calculados también a partir de la última regla. La fórmula era relativamente exacta a partir del segundo trimestre, pero totalmente errónea en el primero. A todos resulta conocida la clásica ilustración de Rezende(2), modificada en diferentes publicaciones, donde se representa la morfología y la longitud fetal en los distintos meses de gestación.

Hasta la década de los años 20 del pasado siglo, recién se realizaron los primeros trabajos sobre antropometría neonatal con base científica. El embriólogo Streeter en 1920(3) y Scammon y Calkins en 1929(4), elaboraron los primeros nomogramas y tablas de crecimiento fetal que se basaron en la medición realizada sobre piezas de necropsia obtenidas en diferentes momentos de la gestación, en que calcularon los valores promedio correspondientes a la talla, peso y otros segmentos corporales como la cabeza o las extremidades. Los trabajos de Lubchenco publicados en 1963 y en 1966(5,6) marcan el inicio de la antropometría perinatal moderna, ya que en ellos quedan bien definidas las características de la población que sirven de base al estudio y la metodología utilizada, aportando los datos para el peso(5), longitud, perímetro cefálico y para el índice ponderal(6). Durante los años sesenta del siglo anterior, los niños etiquetados como “fetos de bajo peso para su edad gestacional” o con “retardo del crecimiento intrauterino” (RCI), hicieron someter a estudio y a revisión la definición de fetos “prematuros”. Pero fue recién en 1961, que la Organización Mundial de la Salud (OMS)(7) recomendó llamar a estos neonatos “fetos de bajo peso” dando más importancia a la edad para señalar el criterio de prematuridad, pues hasta entonces el peso primaba para establecer la viabilidad fetal.

Se persiste durante tiempo en el criterio edad gestacional-peso que se extraía de las curvas de crecimiento intrauterino, obtenidas a través de la evaluación de fetos de término y pretérmino nacidos vivos o muertos y de abortos, por lo que la consideración de los abortos o los recién nac-

idos de pretérmino como normales para esa edad gestacional, es totalmente cuestionable(11). Con la llegada de los ultrasonidos, fue posible conocer al feto y a su medio, así como evaluar su morfología y crecimiento mediante tablas, llegando a evaluar el líquido amniótico (LA) como control del buen estado fetal, registrar información de la placenta, su inserción y el cordón, visualizando sus vasos y su inserción placentaria y fetal. Con el Doppler se avanzó más para evaluar la vitalidad fetal mediante estudios de la circulación placentaria y ante sospecha de compromiso hipóxico, se utiliza la combinación: doppler, perfil biofísico y monitoreo fetal, como fuente documentada para la toma de decisiones.

El Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCI) se presenta en el 4-15% de los embarazos, dependiendo de la definición dada para RCI, con especial referencia a si este se equipara a Pequeño para la Edad Gestacional (PEG), así como a las curvas de crecimiento fetal utilizadas para el diagnóstico y a la diferencia entre las poblaciones estudiadas(5,9). Pero la verdadera importancia estriba en que el RCI es una de las patologías del embarazo más frecuentemente diagnosticadas, sabiendo que se halla presente en el 26% de las muertes fetales anteparto y de que es responsable del aumento de la mortalidad perinatal en siete veces, siendo particularmente dramático el aumento del riesgo de morbilidad perinatal. Así pues, utilizar tablas de crecimiento, realizadas con metodología uniforme de medidas, es fundamental para detectar precozmente desviaciones del crecimiento y tomar en forma temprana las medidas correctivas(10).

PRINCIPIOS BÁSICOS DE ESTIMACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

En el estudio ecográfico, la selección de los métodos óptimos y la interpretación de la exactitud dependen de varios principios básicos(11), que han permanecido constantes a pesar de los avances en la calidad de la imagen y de la aparición de variables morfológicas fetales alternativas y de sus correspondientes nomogramas: a) La exactitud en la estimación ecográfica de la edad fetal está inversamente relacionada con este indicador; b) El método óptimo de determinación ecográfica de la edad gestacional depende del tiempo de embarazo; c) En el embarazo avanzado la exactitud de la estimación de la edad fetal se ve mejorada con las medidas seriadas.

PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG) vs RETARDO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

Es frecuente que en forma errada se equiparen las definiciones PEG y RCIU, como si fuesen lo mismo. PEG: el término “pequeño para la edad gestacional debe ser utilizado para referirse al bebé de término después del nacimiento” e identifica a aquellos cuyo peso al nacer está por debajo de P10(12) ; RCIU: se refiere al feto antes del nacimiento, señalando a aquellos que no logran alcanzar su potencial de crecimiento como consecuencia de factores intrínsecos, extrínsecos, genéticos o medio ambientales. El crecimiento fetal también depende en parte, de la población y la raza, ya que no todos los grupos étnicos se ajustan a curvas de crecimiento elaboradas a nivel del mar. En particular, se ha comprobado, que muchos nativos de América del Norte, así como grupos de minorías mexicanas y afroamericanas residentes en Estados Unidos, tienen recién nacidos (RNs) más grandes que los que nacen en muchos países de América Central o en el sudeste asiático(13).

El término Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR) en cambio, hacía referencia a un subgrupo de neonatos quienes al nacer presentaban un peso que se situaba por debajo de un límite arbitrariamente definido, derivado de las curvas de distribución de peso en relación con la edad, corregidas según el sexo, obtenidas de una población análoga. Esta definición se basa en el criterio de que existe una distribución gaussiana del peso y la edad, aunque esto último no es correcto(11,12). Si se utiliza la definición habitual de inferior al percentil 10, la incidencia de CIR se estima en un 7%, siendo las discrepancias un reflejo de la distribución no uniforme del peso al nacimiento en función de la edad(14). Sin embargo, cuando se utiliza una definición más restrictiva, de dos desviaciones estándar por debajo de la media (aproximadamente el percentil 3) se registra un número significativamente menor de casos. La incidencia de secuelas perinatales severas, incluyendo muerte, difiere según el punto de corte escogido, por lo que se recomienda que el CIR se defina como un percentil igual o menor al percentil 5 de edad gestacional y el sexo(11).

Como se puede ver en la **Figura 1**, se muestra la relación entre el percentil de peso al nacimiento y la mortalidad y morbilidad perinatal.

Se aprecia un progresivo aumento en la morbilidad y mortalidad según se desciende en el percentil. Es evidente que no existe un punto de corte exacto, en relación al percentil, para predecir un resultado adverso. El diagnóstico de CIR implicaba el cálculo de la masa fetal y de la edad gestacional, pudiendo ser estimadas a partir de medidas fetales. Este método asumiría erróneamente, que el feto tiene una densidad constante a lo largo de un rango de volúmenes y que es igual en los fetos sanos que en los que presentan algún tipo de compromiso.

La densidad media en un feto es ligeramente inferior a la del agua (0.919 +/- 0.07 g/ml), pero puede variar entre 0.833 y 1.012 g/ml (rango de variación, 21.5%). Con estos datos se puede estimar que en una población de fetos con volumen conocidos, el error medio en la estimación del peso (masa) será aproximadamente del 8%, pero en algunos fetos el error medio será de hasta un 21%. La distribución de densidades en los fetos con CIR, una población en la que puede esperarse una reducción de la grasa corporal es desconocida y requiere de más estudios (11). En una población CIR seleccionada por estos métodos, se encuentra un 75-80% de niños normales sin restricción extrínseca del crecimiento y que simplemente manifiestan una predisposición genética a situarse en el extremo inferior del espectro de crecimiento. Estos fetos no tienen un riesgo perinatal aumentado y no necesitan intervención por indicación fetal.

El otro 20-25% tendrán un retraso del crecimiento debido a influencias patológicas. De esta subpoblación con retardo del crecimiento, el 75-80% son fetos que sufre una disfunción utero-placentaria de diversa etiología(15). Este subgrupo representa solamente el 15-20% de toda la población CIR y, tiene un riesgo muy aumentado de compromiso perinatal y muerte. El otro subgrupo de fetos con CIR, que representa el 5-10% de la población total con CIR, sufre un retardo del crecimiento debido a un deterioro patológico de su potencial intrínseco de crecimiento(16). Este deterioro puede ser el resultado de anomalías cromosómicas (trisomía 21 ó 18), alteración de la diferenciación orgánica (disgenesia renal) o del desarrollo (distrofias con acortamiento de los miembros) o por una agresión severa de naturaleza diversa (rubeola) en el

periodo embrionario precoz o en el estadio fetal. Por lo tanto, debe haber una continuación en la información diagnóstica basada en la ecografía para, primero, reconocer la población con riesgo y segundo, diferenciar esta subpoblación mediante su etiología y riesgo específico. La definición de CIR, en base al cálculo de peso esperado para una edad gestacional y establecer un punto de corte en un percentil dado para definir el diagnóstico nos daría la mayor parte de las veces un diagnóstico erróneo y lo que es más importante, tardío. Sería pues incongruente, que se utilice en la clínica el peso como signo clínico precoz, para establecer que un paciente está fuera de su peso habitual o esperado, sabiendo que cuando se produce un adelgazamiento ocurre una noxa que afecta al paciente. No es igual decir: “adelgazando” que “delgado”. De la misma manera, en el control de crecimiento, que un pediatra realiza con un niño, se actúa sobre las causas cuando se comprueba que se está produciendo una ralentización del crecimiento y nadie espera a que el crecimiento se haya detenido o se encuentre por debajo del percentil considerado dentro de la normalidad. Así pues, la definición clásica de CIR, es la gran mayoría de las veces incorrecta y tardía.

Hacia una nueva definición del RCIU

A pesar de los problemas anteriormente expuestos, hasta el día de hoy se ha propuesto definir RCI como: a) Peso fetal estimado por ecografía entre el percentil 3-10 asociado al índice de pulsatilidad (IP) del Doppler de la arteria umbilical (AU) por encima del percentil 95 para la edad gestacional(17); b) Peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 3 independientemente del estudio hemodinámico Doppler(17).

Con esta definición, actualmente consensuada, se sigue dependiendo del cálculo del peso fetal y de su error y continúa tardío el diagnóstico, pues se espera un feto en P10, o con un daño ya severo en P3, donde la morbimortalidad es muy alta. Por otra parte se introduce el Doppler en el diagnóstico, cuando este debería estar asociado al pronóstico fetal. El cálculo del peso para la evaluación del RCI da un error en el cálculo, dependiendo de la fórmula utilizada para conocer el peso y que puede oscilar en cifras tan dispares como el 2 – 20%¹⁸, dependiendo del autor o de la fórmula utilizada para el cálculo del peso fetal. Si bien este error en el cálculo del peso está estimado entre el 6.5 – 7.5 % para fetos con edad gestacional entre la semana 32 y 41, cuando analizamos el error con respecto al peso real y al peso estimado, vemos que en fetos cuyo peso oscila entre 2.500 - 2.999 g el error en peso puede oscilar entre 186.1 – 328 g y, en fetos con peso menor de 2.500 g, el error puede llegar a 461.9 g, lo cual pensamos se hace totalmente inadmisiblemente.

En un reciente trabajo publicado intentando correlacionar RCI con el peso fetal estimado se llega a la conclusión: “la terminología utilizada actualmente para describir el crecimiento inadecuado del feto es incoherente y confusa, por lo tanto, es necesaria una definición clara de SGA y RCI para mejorar los resultados de estos casos. Nuestros datos proporcionan pruebas de una gran cohorte prospectiva de > 1.100 embarazos con feto pequeño, tamaño que correlaciona distintos parámetros ecográficos con el resultado perinatal. Los embarazos que corren mayor riesgo de resultados adversos son los que tienen asociado anormal UA Doppler y en particular los que tienen EFW <percentilo 3, con o sin acompañamiento de oligohidramnios”(19).

Así pues, de acuerdo a los hallazgos preconizamos una nueva definición de RCIU que sea más precoz, independiente de un cálculo del peso fetal con su error añadido, se reserve el Doppler como factor pronóstico y permita un tiempo adecuado de diagnóstico de las causas de RCI y sea posible tener la oportunidad de realizar un tratamiento correcto o de poner en marcha las medidas para minimizar el impacto de la RCI, o bien para planificar la terminación de la gestación en el momento más adecuado.

Nueva definición: RCIU

Se propone basar la definición de Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) en base a nomogramas de crecimiento fetal. A través de tablas y curvas de medidas fetales por edad gestacional y de velocidad de crecimiento, que si son ajustadas a nuestra población, se obtiene una visión exacta de cómo evoluciona el crecimiento fetal y en qué percentil habitual se está produciendo. Se prescinde por tanto del cálculo del peso fetal y de su nada desdeñable error.

Se debe tener en mente que es posible tener recién nacidos (RN) con un peso por encima de P10 para su edad gestacional poblacional y puede que sea un feto que ha sufrido RCIU, en base a su propio potencial de crecimiento y que posnatalmente realice una adaptación al medio peor que la de otro RN de menor peso y por debajo de P10, pero acorde con su potencial de crecimiento.

La definición propuesta de RCIU, entraña que alguna noxa está actuando en el crecimiento del feto, pero no necesariamente una patología. Se debe añadir una reflexión, a lo anteriormente argumentado: el crecimiento es un proceso dinámico y a menudo se confunde con tamaño (léase estimación de peso). Evidentemente estos conceptos son diferentes aunque se puedan complementar. El tamaño es un concepto estático, lo obtenemos de una medición puntual, es la foto del momento. El crecimiento es un concepto dinámico, que requiere varias determinaciones seriadas, sería la película o la estela que sigue a un barco. Así pues, ¿qué sería más preocupante, encontrarnos un feto a las 34 semanas en P20 y que previamente durante todo su crecimiento estaba en P75 hasta el último control a las 28 semanas, o bien un feto con un control único a las 35 semanas y que se encuentra en P5?. Es evidente que en el primer caso se ha producido alguna noxa que ha limitado su potencial de crecimiento y en el segundo caso puede que se encuentre un feto que tiene un potencial de crecimiento menor. En ambos casos, la primera herramienta diagnóstica, para detectar el grado de compromiso y patología si la hubiese será el estudio Doppler de la circulación fetal.

Se debe retirar de la definición de RCIU, a todos aquellos fetos que formaban el subgrupo de fetos con esta patología y que representaba el 5-10% de la población total con RCI por un deterioro patológico de su potencial intrínseco de crecimiento(16) y que son identificados en los primeros momentos de la gestación. Esta restricción está causada por anomalías cromosómicas, alteración de la diferenciación orgánica o del desarrollo o bien por una agresión severa de naturaleza diversa, que siempre se darán en el periodo embrionario precoz. Por lo tanto es lógico, que estos fetos no son “normales” y nunca van a manifestar un potencial “normal” de crecimiento.

Por otra parte, se retira con esta nueva definición, aquel 75-80% de niños normales sin restricción extrínseca del crecimiento y que simplemente manifiestan una predisposición genética a situarse en el extremo inferior del espectro de crecimiento y que eran erróneamente diagnosticados como CIR. Estos fetos no tienen un riesgo perinatal aumentado y no necesitan intervención por indicación fetal. La mayoría de las veces, esta población del 75-80% de fetos sobrediagnosticados como CIR, suelen ser un error de datación en la edad gestacional (datación tardía por ecografía) como se registra en la Figura 2 y que no modifican su velocidad de crecimiento, por lo que poco a poco van entrando dentro de percentil adecuado.

La diferencia en estos fetos con respecto a su edad gestacional verdadera, suele ser múltiplo de 2 cuando hay un error en la estimación de la edad gestacional por amenorrea. O bien, como se observa en la Figura 3, son fetos más pequeños. Por carácter constitucional y que van a crecer siempre dentro de un percentil dado, no enlenteciendo nunca su velocidad de crecimiento. Por todo lo expuesto, se define RCIU aquella que se produce en todo feto que en un momento dado enlentece su potencial intrínseco de crecimiento y que se manifiesta mediante una caída en su percentil habitual de crecimiento por ecografía y por consiguiente presenta una velocidad de crecimiento que se ve frenada. RCIU es independiente de la edad gestacional y guarda una relación directa con la noxa que lo produce.

Como se observa en la Figura 4, se constata un enlentecimiento del crecimiento fetal a partir de la semana 24 y el feto va cayendo de un P75 hasta un P25. Es por lo tanto posible identificar cuando se produce RCIU, mucho antes de llegar a P10 o a P5 y, poner en marcha las medidas oportunas.

Restricción Fetal en Percentil 5

Este nuevo término de Restricción Fetal en Percentil (RFP5) intenta dar un punto de corte y de no retorno, en donde bajo el término de RFP5, se defina un punto de alerta en el manejo del control de crecimiento fetal. Por lo tanto, todo feto que en su curva de crecimiento ecográfico se encuentra en percentil ≤ 5 y en el que va a ser necesario un estudio Doppler en ACM, ICP, AU y A Uterina, para establecer el grado de afectación y compromiso fetal debe ser etiquetado como RFP5 y requiere establecer un tratamiento y pronóstico intrauterino inmediato.

Esta definición, pretende tener un punto de alerta en el cual se hace necesario establecer por medio del Doppler la integridad fetal y discriminar el grupo de fetos con crecimiento normal, pero que se encuentran constitucionalmente en un percentil bajo, de los fetos con RCIU con afectación fetal. Ya que es posible tener fetos que son pequeños sin RCIU (Figura 11) y que se encuentran en P5 con Doppler en AU, ACM, ICP y A Uterina normales. Y por otra parte, existen también fetos con error en la estimación de la edad gestacional, que en el seguimiento y control ecográfico del crecimiento fetal, van a irse metiendo en percentiles adecuados de crecimiento, tal y como se observa en la Figura 5. Así pues, el término RFP5 establece un punto de alerta, en el que se hace necesario e imprescindible la evaluación fetal con Doppler, para determinar un factor pronóstico fetal.

Consecuencias a largo plazo de la RCIU

Desde hace ya más de una década, se viene propugnando la importancia de la identificación de los fetos con RCIU, no solo por su morbilidad prenatal, sino por las secuelas que se pueden manifestar en su vida como adulto y que aparecen como enfermedades postnatales que surgen a lo largo de toda la vida del individuo(11,20).

El efecto omega, es la aparición tardía de enfermedades en el adulto, secundarias a los efectos residuales de la adaptación fetal y que puede ser especialmente relevante en el feto con RCIU (21). Baker et al, fueron los primeros en presentar datos muy reveladores demostrando una potente

asociación entre el peso fetal al nacimiento y el desarrollo en la madurez tardía (50 ó más años de edad) de hipertensión, enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio letal(26). Aún no se ha descrito una asociación entre RCIU y estas enfermedades del adulto, dado que los pacientes sobre los cuales se realizó el estudio nacieron en las décadas de 1930 y 1940, cuando la supervivencia de los RNs prematuros era evidentemente mucho menor que la de hoy, siendo razonable deducir que los sujetos con bajo peso que desarrollan enfermedades tardías del adulto no eran prematuros en el nacimiento, sino RNs con RCIU.

Más reciente al trabajo de Baker et al, se relacionó en los hombres con 50 o más años de edad, el bajo peso al nacimiento con un aumento del riesgo de diabetes del adulto, resistencia a la insulina y enfermedad vascular periférica(22). Así pues, la intervención temprana en un feto con RCIU, no solo va a tener un impacto perinatal, sino probablemente también en la vida a futuro del individuo(21), por lo que con esta nueva definición de RCIU se pretende:

Lograr una detección del enlentecimiento del crecimiento fetal en un momento precoz, independiente de la estimación del peso fetal y de la edad gestacional, permitiendo un tiempo de evaluación y diagnóstico fetal, así como una oportunidad de tratamiento fetal que minimice el impacto de la restricción del crecimiento fetal y que dé tiempo para planificar un nacimiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huber, Francis, [from old catalog] ed; Jacobi, A. (Abraham), 1830- 1919; Medicine. New York, The Knickerbocker press. 1900.
2. Botella Llusia-Clavero Nuñez. Tratado de Ginecología. Fisiología Femenina. p 267. Editorial científico Médica. Barcelona. España. 1982
3. Streeter GL. Weight, sitting height, head size, foot length and menstrual
4. age of the human embryo. Contrib Embriol 1920;11:143-150.
5. Scammon RE, Calkins LA. The developmental and growth of the external
6. dimensions of the human body in the fetal period. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1929.
7. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live-born birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 1963;32:793-800.
8. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966;37:403-408.

-
9. Organización Mundial de la Salud serie de informes técnicos. N° 217. La insuficiencia ponderal del recién nacido desde el punto de vista sanitario. Tercer informe del Comité de Expertos en Higiene Maternoinfantil. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 1961. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_217_spa.pdf
 10. Wenstrom KD & Gall SA: Incidence, morbidity and mortality, and diagnosis of twin gestations. *Clin Perinatol* 1988;1
 11. Hadlock FP. Harris RB. Sharman RS. Deter RI. Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements, a prospective study retardation. *AM J Obstet Gynecol* 1985; 151:33-7.
 12. Hitten FE. Leich I. *The physiology of human pregnancy*. 2ª Ed. Blackwell Scientific Publications. London. 1971.
 13. Manning FA. Crecimiento intrauterino retardado, en: Fleischer AC. Manning FA. Jeanty P. Romero R. *Ecografía en Obstetricia y Ginecología*. 6ª ed. Marban Libros SL. Madrid. 2002.
 14. Baschat A. Fetal Growth disorders. En; James DK, Steer Pj, Weiner CP, Gronik B. *High risk obstetrics: management options*. 3rd ed. Elsevier editorial 2005.240-72
 15. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Intrauterine Growth Restriction. *ACOG Practice Bulletin*, number 12, January 2000
 16. Haram K, Søfteland E, Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;93:5-12.
 23. Ville Y, Nyberg DA. Growth, Doppler and fetal assessment. In Nyberg DA, McGahan JP, Petrorius DH, Pilu G. (eds). *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 2003. pp 31-58.
 24. Resnik R, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. In Creasy RK, Resnik R. (eds). *Maternal- Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Saunders, 2004.
 25. Cabero i Roura Ll. Sánchez Durán MA. *Protocolos de Medicina Materno Fetal (Perinatología)*. 3ª ed. Ergón. Madrid. 2008.pp 260-62.
 26. S Domingo, A Perales, J Cervera, R Barrachina, R Sánchez, J Monleón Estimating fetal weight by ultrasound echography. *Prog Obstet Ginecol*. 1999;42:427-31.
 27. Unterscheider J, Daly S, MDc, Geary MP, MDe, Kennelly MM et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study . *Am Jour Obst and Gyn Vol* 208, Issue 4, Ap 2013, P 290.e1–290.e6
 28. Manning FA. Harman CR. Merticoglou S. et al. The alpha-omega theory. Evidence for the alpha effect. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:39.
 29. Baker DJP. Owmond C. Golding J. et al, Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life and mortality for cardiovascular disease. *Br. Med J*. 1989; 298: 564
 30. Martyn CN. Gale CR. Jespersen S. Sherriff SB. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet*. 1998; 352:173.
-

EVALUACIÓN DOPPLER EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Dr. José Luis Aparicio Bustos

Dr. Manuel Sánchez Seiz

Unidad de Ecografía. Instituto de Salud Pública.
Madrid. España

INTRODUCCIÓN

La valoración ecográfica seriada del crecimiento fetal a través de nomogramas y curvas de crecimiento fetal es sin ninguna duda el patrón oro para el diagnóstico de los fetos afectados de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y, el estudio Doppler de la circulación del útero materno, de la placenta y del feto son de similar pronóstico para el manejo fetal. Se debe realizar un enfoque de valoración de múltiples vasos que incluya: arterias uterinas (UUAA), arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y, en casos seleccionados se debe estudiar: ductus venoso (DV), vena umbilical (VU), istmo aórtico (IA) y en casos graves parámetros de la función cardíaca fetal. En el estudio de las ondas de velocidad de flujo (O.V.F.), los índices de pulsatilidad (IP) o los índices de resistencia (IR) y la morfología de las ondas Doppler, son los parámetros más reproducibles y por lo tanto los idóneos a estudiar, dando una valoración cuantitativa de la onda el IP, y la morfología una valoración cualitativa. Estos parámetros, son los que deben dar origen al informe ecográfico de valoración y deben ser siempre incluidos en el informe escrito que se le dé a la paciente (1).

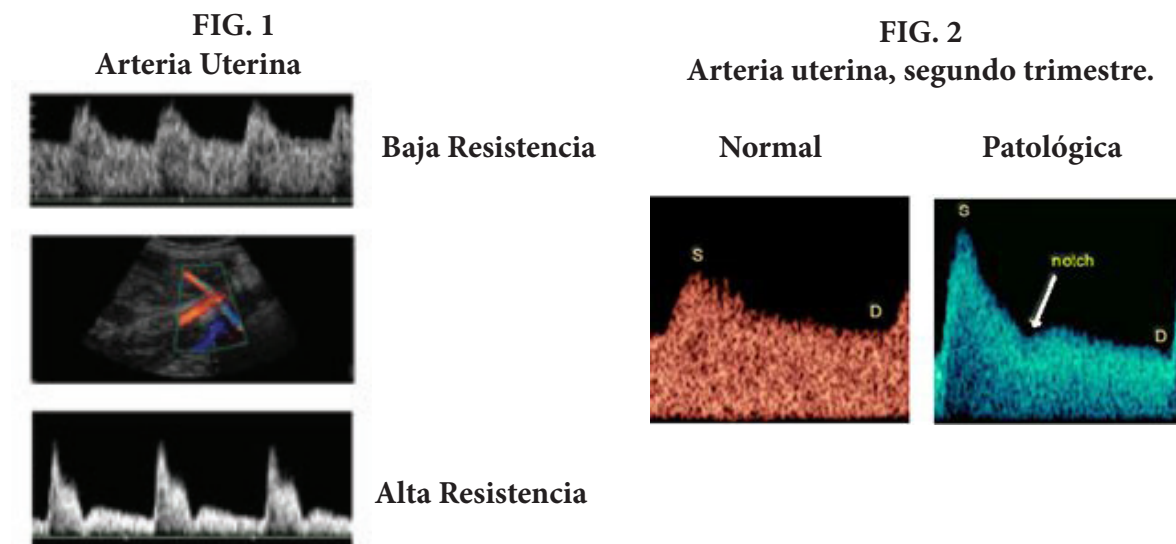
Al igual que ocurre con los nomogramas de crecimiento fetal, lo idóneo es tener unas tablas de referencia de la población local, cosa que no siempre es posible por falta de estudios o por no tener una muestra de población homogénea, por lo que se sugiere utilizar los reportados en el Fetal Group.(63)

ARTERIAS UTERINAS

Aunque no existe evidencia del beneficio del estudio Doppler de las arterias uterinas (UUAA) como prueba de cribaje, se asocia en diferentes estudios que un Doppler anormal en UUAA en el segundo trimestre permite identificar embarazos con riesgo de desarrollar RCIU y preeclampsia (Pre-E) (3),. flujo normal y anormal en arteria uterina. En varios estudios Doppler sobre arteria uterina (UA) se ha encontrado que en un alto porcentaje de embarazos, que eventualmente desarrollaron Pre-E, especialmente los que requieren la finalización temprana de la gestación y en los asociados con el nacimiento de pequeños para la edad gestacional (PEG) o en casos de neonatos con RCIU, se ha encontrado que el índice de pulsatilidad (IP) es mayor y / o la muesca bilateral está presente (4). (Fig. 1)

En la gestación normal, a una edad gestacional de 11-13 semanas, el IP de la UA disminuye con la edad gestacional, se incrementa con la ganancia de peso materno y es mayor en las mujeres

afro- caribeñas (5). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el 45% de la población general tiene muescas bilaterales de las UA en el primer trimestre del embarazo y, por lo tanto la sensibilidad para la predicción de Pre-E puede ser alta, pero la especificidad será necesariamente inferior.



En gestaciones únicas a la edad de 20-24 semanas, el IP de la UA disminuye con la edad gestacional, siendo mayor en las mujeres de origen afrocaribeño que en las caucásicas, y disminuye en las mujeres del sur y este de Asia y se incrementa en multiparas que desarrollaron Pre-E y / o con recién nacidos PEG en embarazos anteriores. (6). A las 30-33 semanas, el IP de la UA aumenta con la edad gestacional y el incremento de peso materno, disminuye con la talla materna y es mayor en las mujeres de origen afrocaribeño (7).

En embarazos propensos a desarrollar preeclampsia en algún momento de la gestación, varios estudios relacionan el Doppler anormal en las UA como una herramienta eficiente para la predicción de Pre-E. Gómez et al (8) demostraron que el IP de las UA estuvo por encima del percentil 90 en el primer trimestre en el 77% de los casos con inicio temprano de Pre-E y se mantuvo un aumento del IP en el 94 % en el segundo trimestre; el notch bilateral en el primer trimestre se produjo en el 42 % de los embarazos, 66 % de los cuales desarrolló Pre-E.

Vainio et al (9) describieron la existencia de una muesca bilateral en el primer trimestre de gestación en el 45% de los embarazos normales, pero sólo el 25 % de ellos desarrolló finalmente una Pre-E. La ausencia de muesca bilateral tuvo un valor predictivo negativo del 99 % (negativo LR = 12/37). El notch bilateral de la UA a las 24 semanas identificó un 55 % de las mujeres embarazadas que desarrollaron RCIU en el curso de la gestación, con un 81% de ellos con RCIU graves con finalización de la gestación antes de las 35 semanas¹⁰. De acuerdo con estos resultados, se obtuvo una sensibilidad similar para la presencia de notch bilateral en la UA (45 %) e identificaron el 90% de aquellos embarazos que desarrollan Pre-E severa y se tuvo que terminar la gestación (11).

En 2008 Chossen et al, (12) estableció que un aumento en el IP de la UA en el segundo trimestre del embarazo tuvo una sensibilidad del 78% en la predicción de preeclampsia severa (LR negativo = 15x si aumento de IP y 0,23 x IP estándar) pero solo se identificó el 42 % de las embarazadas que desarrollaron Pre-E moderada antes de las 34 semanas (negativo LR = 4.5x 0.6x y si aumento de IP estándar).

A las 30-33 semanas de gestación la detección de Pre-E por una combinación de características maternas y las tasas de detección del IP de la UA demostró la presencia de Pre-E mediana y tardía en el 70,3 y 54,6 % con una tasa de falsos positivos del 10 % respectivamente. Por lo tanto, incluso en una etapa tan tardía del embarazo, esta combinación de características maternas y de IP de la UA podría identificar positivamente a las mujeres con alto riesgo de desarrollo de Pre-E después de 34 semanas de gestación (7).. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar si el aumento del IP de la UA observado a las 30-33 semanas en asociación con Pre-E intermedia y tardía se correlaciona con los estudios del primero y segundo trimestre, como causa del deterioro de la placentación en el embarazo temprano o si este hecho es evidente sólo en el tercer trimestre debido a la vasoconstricción en el lecho uteroplacentario antes de la aparición clínica de la enfermedad.

Además del IP de la UA y la historia de la madre, un gran número de marcadores maternos séricos como la PAPP -A, la inhibina A, el factor de crecimiento placentario (PlGF), la endoglina (sEng) y, la proteína placentaria 13 (PP13) entre otros, han sido investigados para la predicción de Pre-E, pero su uso en pruebas de detección individuales ha sido decepcionante (13). Sin embargo, estos marcadores bioquímicos abren una puerta a la investigación y mejora, para incrementar el valor predictivo de estos estudios (14).

En el segundo trimestre, se terminan de producir los cambios en la circulación útero-placentaria, registrando como consecuencia en la onda de velocidad de flujo (OVF) de las UA un aumento del flujo diastólico y desaparición paulatina del notch (1). Un notch bilateral en UUA se asocia con un aumento del riesgo de sufrimiento fetal y necesidad de cesárea urgente en un 67% de casos. Por el contrario una arteria cerebral media (ACM) patológica aislada supone un riesgo del 11%. Si en estos casos se asocia un Doppler patológico en UA (IP > P 95) este riesgo es tan extremadamente alto como del 86%. En todos estos casos la finalización de la gestación será la opción más aconsejable. Si por el contrario ambos territorios son normales, el riesgo de compromiso fetal es mas bajo del 4% y lo más razonable sería una conducta expectante (15,16). En la Figura 2, se observa la evolución natural del flujo en la UA a medida que aumentan sus resistencias.

Un metanálisis reciente (11), afirma que el Doppler de las UA es mejor como predictor de PREE que de RCIU . El IR de la UA en el primer trimestre se mantiene constante y en el segundo trimestre desciende y disminuye lentamente su valor. El estudio de la UA para la vigilancia de los estados hipertensivos del embarazo (EHE), parece tener una importancia fundamental. Si la alteración ocurre en el segundo y tercer trimestre como una insuficiencia placentaria producida por HTA, embarazos múltiples, etc., primero se afecta la velocimetría de la UA y posteriormente































FIG. 4
Cronología cambios hemodinámicos en RCIU

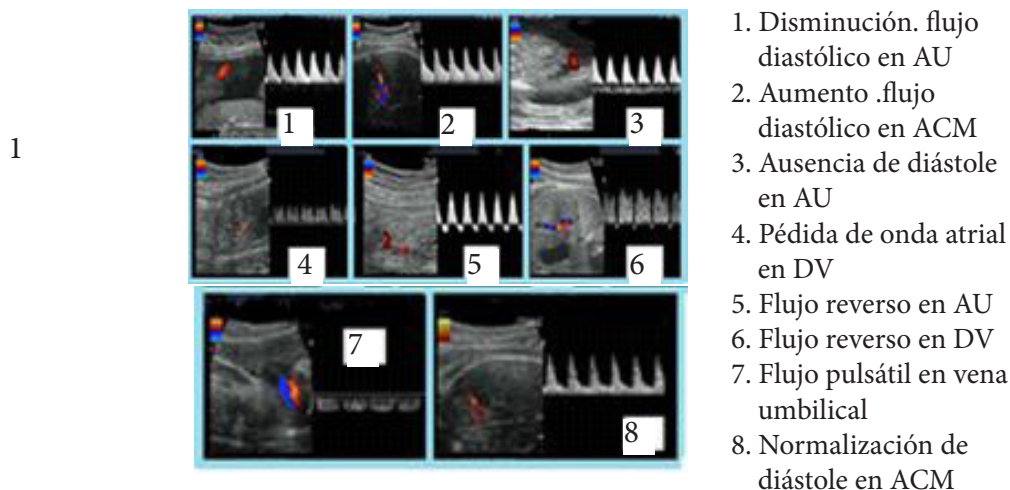


FIG. 5
Monitoreo fetal no estresante

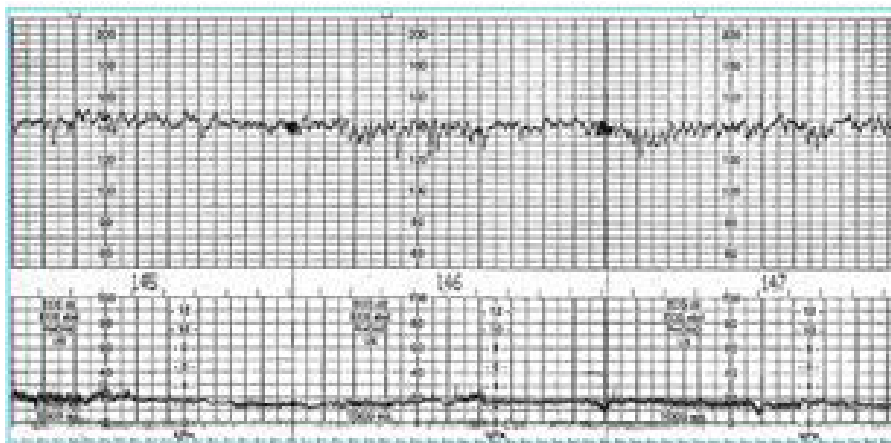


FIG. 6

SIGNO	0	1	2
Frecuencia cardiaca	Ausente	<100 latidos minuto	>100 latidos minuto
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Irregular, lento	Llanto vigoroso
Tono muscular	Flácido	Extremidades algo flexionadas	Movimientos activos
Respuesta a estímulos	Sin respuesta	Muecas	Llanto
Coloración	Cianosis o palidez	Acrocianosis, tronco rosado	Rosado

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32: 260-8.

La respuesta del feto a la insuficiencia placentaria ha sido documentada en casi todos los órganos. Sin embargo, la evaluación fetal no invasiva utilizada se limita solamente a la respuesta cardiovascular y del sistema nervioso central. El Doppler fetal arterial y venoso, el Doppler materno de arterias uterinas, el perfil biofísico y el monitoreo cardiotocográfico (tradicional o computarizado) son usados con este objetivo. Los indicadores de esta respuesta los podemos dividir en manifestación: crónica (se corresponde con la respuesta lenta y progresiva a la hipoxemia e hipoxia) y manifestación aguda (respuesta rápida en estadios avanzados de RCIU principalmente por hipoxia severa y acidosis metabólica que preceden la muerte fetal). Para describir estos patrones de respuesta, haremos una breve reseña de los cambios fisiopatológicos en fetos con RCIU temprano y tardío¹. Para esta descripción nos valemos de los estudios de seguimiento longitudinal publicados hasta este momento.

Retardo Temprano del Crecimiento Intrauterino

Los fetos con RCIU temprano tienen afectación extensa de la placenta. Para mostrar una alteración en la arteria umbilical (IP mayor al percentilo 95) se necesita una disminución del funcionamiento placentario del 30%. Estas placentas muestran lesiones de hipoperfusión de origen materno que se relacionan con aumento del IP de las arterias uterinas y con Pre-E temprana. (1) Secundaria a estas lesiones, se observa vasoconstricción en el sistema vellositario fetal, que en su forma crónica pueden agravarse con lesiones obstructivas .

La mayoría de estos fetos presentan en el momento del diagnóstico un perímetro cefálico fetal (PFC) menor al percentil 10, con el índice cerebro placentario alterado (ICP menor al percentil 5) y Doppler de arteria umbilical alterado (IP de arteria umbilical mayor al percentilo 95). En buena correlación con estos datos, Montenegro et al (49) demostraron flujo ARED que se asocia con lesiones histológicas claramente de origen placentario. Tales alteraciones pueden estar relacionadas con alta impedancia o resistencia vascular, RCIU y de hipoxia con mal pronóstico (50) .

La placenta extrae una proporción fija del flujo de los nutrientes recibidos (70% de glucosa y un 40% del oxígeno suministrado al útero). La nutrición del feto está restringida al remanente después de que la placenta ha satisfecho su demanda (51)

La reducción de la perfusión uterina en forma crónica, disminuye el paso de glucosa y aminoácidos al feto. Este responde con una disminución de la secreción de insulina y factores del crecimiento (IGF-tipo 1). Al mismo tiempo, se observa una disminución del flujo por la vena umbilical, disminución de la circulación venosa hepática y un aumento del pasaje de sangre por el ductus venoso al ventrículo izquierdo (redistribución venosa (52,53). Como consecuencia se observa una disminución de la circunferencia abdominal, de la longitud y del peso fetal.

La respuesta hematológica del feto consiste en un incremento compensatorio de la masa de glóbulos rojos. Si bien, en un principio, puede mejorar el aporte de oxígeno a los órganos principales, el aumento de la viscosidad de la sangre enlentece la circulación placentaria. En una fase tardía, se produce plaquetopenia por aumento de agregación plaquetaria microvascular a nivel

de vellosidades terminales (54), disminuyendo aún más la superficie placentaria. La manifestación del Doppler es la ausencia o flujo retrogrado en diástole umbilical.

Un aumento del IP de las arterias uterinas después de las 24 semanas, el aumento del IP de la arteria umbilical y la disminución ICP son indicadores del origen placentario de la RCIU (indicadores diagnósticos). En el RCIU temprano, el IP de la arteria umbilical y el ICP son los primeros en alterarse seguidos por una alteración en la ACM (redistribución arterial o centralización). Estos indicadores ocurren semanas antes de observarse el deterioro fetal y persisten hasta el nacimiento. No son de ayuda para determinar la fase de descompensación. Sin embargo, diversos estudios demuestran una progresión en la alteración del flujo de la arteria umbilical, pasando de tener un flujo diastólico a la ausencia de flujo y posteriormente flujo reverso diastólico. Estas formas de onda pueden marcar el comienzo de la descompensación fetal (acidosis metabólica). Los flujos venosos (el más utilizado y estudiado es el ductus venoso) y la variabilidad del latido (principalmente la forma computarizada) son buenos marcadores de afectación aguda y su alteración indica aumento de riesgo de acidosis metabólica¹.

Los estudios demuestran imágenes en espejo del IP del ductus venoso (mayor al percentilo 95) y disminución de la variabilidad (< a 3,5 ms.). Más tarde, se observa ausencia de flujo en la “onda a” del ductus venoso seguida de flujo reverso.

Este patrón se presenta en etapas tardías, con una probabilidad del 100% de muerte fetal dentro de los 7 días posteriores. Cada día que se prolonga el embarazo, duplica la posibilidad de muerte intraútero independientemente de la edad gestacional. Por el contrario, la presencia de flujo en la “onda a” después de las 32 semanas predice una sobrevida intacta (55).

La pérdida de movimientos fetales y del tono muscular (PBF menor de 4) son efectos de todo o nada cuando el pH cae por debajo de 7,1. Otros signos de etapa tardía de descompensación son la pulsatilidad de la vena umbilical y deceleraciones en el monitoreo fetal. La arteria umbilical tiene un doble rol, diagnóstico y pronóstico al mismo tiempo. Nos permite identificar tres patrones diferentes de progresión de la respuesta fetal a la insuficiencia placentaria severa:

1. **Patrón de progresión leve:** la mayoría se presenta con aumento de IP de arteria umbilical (32%) o disminución del ICP (6%), pero existen algunos casos tardíos donde solo se observa disminución de la ACM. La progresión está limitada solamente al Doppler arterial. No se observa alteraciones en el Doppler venoso. Tampoco se observa ausencia de flujo de fin de diástole en la AU. La edad gestacional promedio en que comienza la alteración del primer indicador es a las 31,5 semanas y la de nacimiento es de 35,3 semanas.

2. **Patrón de progresión moderado:** la edad gestacional de comienzo de alteración de la arteria umbilical es de 29,1 semanas, con progresión lenta pero que llega a presentar flujo ausente o reverso diastólico en AU y Doppler venoso alterado. La edad promedio de nacimiento es de 33,4 semanas. El orden de afectación es: ↑AU, ↓ICP, ↓ACM, Flujo ausente/reverso diastólico AU, ↑IP DV, onda a ausente/reverso DV, pulsatilidad vena umbilical. La progresión de ↑IP AU a la

aparición de \downarrow ICP tarda una media de 19 días. La duración media desde la aparición del primer signo de Doppler al parto es de 38 días. En este grupo se observaron 2 muertes fetales.

3. Patrón de progresión severo o rápido: presenta un severo compromiso cardiovascular, de aparición más temprana y rápida progresión. La aparición del primer signo alterado de Doppler ocurre en promedio a las 27,1 semanas y la interrupción del embarazo a las 30,6 semanas. La progresión de \uparrow IP AU a la aparición de \downarrow ICP tarda una media de 7 días. La IP de arteria umbilical incrementa rápidamente el IP progresando a flujo ausente/reverso en diástole.

La identificación de estos patrones permite conocer el pronóstico y el intervalo del seguimiento 55.

Retardo Tardío del Crecimiento Intrauterino

La mayoría de los fetos con RCIU pertenecen a este grupo. La afectación placentaria es leve y una porción importante de los fetos PEG después de las 34 semanas son pequeños constitucionales. Prácticamente no se observa aumento del IP de la arteria umbilical. La manifestación más frecuente de RCIU es un ICP $<$ al percentil 5 o un IP de arterias uterinas $>$ al P95. El riesgo de muerte fetal es muy bajo antes de las 37 semanas, sin embargo está asociado con descompensación aguda anteparto y riesgo de distress y acidosis durante el parto. En un 25% de los casos, se puede observar vasodilatación cerebral (IP de ACM $<$ P5), manifestando un grado mayor de hipoxia. (1)

Los fetos con RCIU tardío no tienen un patrón de deterioro claro, como el caso del RCIU temprano. No se observa afectación del Doppler venoso y la fase aguda o de descompensación tiene una duración de horas. Los estudios longitudinales no demuestran cambios en el IP de la arteria uterina ni arteria umbilical. El ICP es el más temprano y sensible indicador de hipoxia. Tiene cambios leves a lo largo del estudio con una aceleración a partir de las 38 semanas. La ACM es un indicador de aparición por lo general posterior al ICP y hay consenso de mayor gravedad cuando está presente. (1) También el Doppler del istmo aórtico, tiene un comportamiento similar al de la ACM (56). Ambos son indicadores de hipoxia severa. Se observa un mayor riesgo durante la inducción del parto con un resultado perinatal adverso en un 50% de los casos. Parece que la vía de terminación más segura, en estos casos, es la operación cesárea. (Figura 7).

Momento de finalización del embarazo

Como no existe un tratamiento efectivo para la insuficiencia placentaria se plantean dos opciones:

1. Esperar la maduración y/o peso fetal adecuado para una mejor sobrevida neonatal, aceptando un incremento significativo del riesgo de acidosis fetal y muerte intraútero.
2. Interrumpir el embarazo, eliminando la posibilidad de muerte fetal y disminuyendo la acidosis pero incrementando los riesgos por prematuridad con sus consecuentes riesgos de lesión permanente.

Un importante trabajo multicéntrico da la respuesta al límite de viabilidad (57). Comparado con trabajos de viabilidad de prematuros sin RCIU, se observan los mismos resultados que fetos dos semanas menores. Por ejemplo, se alcanza una sobrevida mayor al 50% después de las 26

semanas (en fetos prematuros sin RCIU a partir de las 24 semanas). Se observa una sobrevida libre de complicaciones mayores al 50% después de las 28 semanas. Existe una mejora en la sobrevida del 2% diario por día ganado intraútero hasta las 27 semanas, posteriormente se gana un 1% diario a partir de las 27 semanas. Pasadas las 29 semanas 2 días o 600 gramos, el ductus venoso y el pH fetal tienen peso para la sobrevida intacta. También se conoce que una “onda a” de ductus venoso ausente o reversa es un patrón ominoso donde la mortalidad fetal es casi segura dentro de los siguientes 7 días. La falta de tono y de movimientos fetales (PBF) puede ser otro indicador de muerte fetal ominosa y ocurre por regla general, posteriormente al deterioro venoso. El patrón de Dips tipo II en el monitoreo fetal es considerado un patrón muy tardío, que no se debería nunca de alcanzar. Por lo tanto, entre las 26-28 semanas, cuando exista ausencia o flujo reverso en la “onda a” del DV o un PBF < 4, se justifica el nacimiento a pesar del mal pronóstico neonatal.

FIG. 7

Tabla Clasificación de RCIU		
Estadio	Manifestación	Indicación
0 (Pequeño constitucional)	PFC <P10 sin signos de CIR	Evaluación cada 2 semanas. Inducción a las 40 semanas.
I R.C.I.U. leve	IP A. Uterina > P95 IP AU > P95 ICP < P5 Percentil de crecimiento <3	Inducción del parto a las 37 semanas.
II R.C.I.U. severo	Ausencia de fin de diástole en arteria umbilical Doppler venoso normal Istmo Aórtico alterado	Finalizar el embarazo a las 34 semanas.
III Deterioro avanzado pero baja probabilidad de acidosis	Flujo reverso diastólico en AU IP de DV > P95	Finalizar el embarazo a las 30 semanas
IV Alta sospecha de acidosis y riesgo inminente de muerte fetal.	NST alterado Flujo ausente o reverso en onda a de DV PBF < 4	Finalizar luego de las 26 semanas.

















señala una mayor incidencia de RCIU en la vida reproductiva temprana o tardía e identifica a las embarazadas menores de 17 o mayores de 35 años, como los grupos generadores de mayor incidencia. Es fácil de entender que esto ocurra entre las mujeres mayores, ya que a menudo son múltiparas y portadoras de numerosas complicaciones clínicas y obstétricas, que aumentan en gran medida el riesgo de lesiones de útero que se asocian a disminución del crecimiento fetal.

En nuestro grupo de estudio, se observó un hallazgo similar a los de Wen (192) con mayor incidencia de SGA, en el grupo de adolescentes hasta 20 años y pacientes mayores de 40 años. El factor racial único es de análisis complejo según Mathais (111), debido a la interrelación de otras variables como la altitud, la temperatura ambiente y el nivel socioeconómico. Sin embargo, Kroury et al (90) estudiaron la restricción del crecimiento intrauterino entre los niños aún no nacidos que sufren de malformaciones, sin observar diferencia en la incidencia entre blancos y no blancos. Por el contrario, Wen et al (192) encontró mayor frecuencia de la enfermedad entre las mujeres embarazadas negras. La población tratada en el Hospital de San Pablo, durante el período de nuestro análisis, no presentó diferencias significativas en la incidencia de retraso del crecimiento fetal entre los pacientes blancos y no blancos. El estatus socioeconómico materno bajo se considera otro factor de riesgo para el retraso del crecimiento intrauterino. Según Galbraith et al (62) y Miller (114), probablemente por asociación indirecta con el estado nutricional desfavorable, una mayor incidencia de complicaciones clínicas sin el debido control y la atención prenatal deficiente. Nuestra serie confirmó estos hallazgos y alrededor del 60% de las embarazadas que parieron niños SGA durante el período de estudio tenía "per cápita" menos del salario mínimo. Matheus (110) de Ribeirão Preto (SP), comparó el nivel socioeconómico bajo y alto de las embarazadas adaptado para la raza, edad, peso, altura y paridad, en pacientes con un solo embrión, no fumadoras y sin complicaciones en la gestación; llegando a la conclusión de que el peso promedio del grupo en desventaja socioeconómica fue 352,5 g menos que su contraparte de madres con ingestas normales. Por otra parte, la incidencia de la SGA fue significativamente mayor en la clase de bajos ingresos.

Con respecto a la historia obstétrica, Rickerling (152) evaluó la relación entre pacientes que habían tenido incidencia de aborto y RCI en los embarazos previos, con lo que ocurrió en embarazos posteriores y no encontraron relación significativa. Este resultado también se obtuvo en nuestro grupo de estudio. En cuanto a la paridad, Wen (192) reportó mayor frecuencia de SGA (50,91%) en recién nacidos cuyas madres eran adolescentes y tuvieron sus partos antes de tiempo. Otro dato epidemiológico de importancia es el riesgo de recurrencia de la restricción del crecimiento intrauterino. Para Bakketeig (9), este evento ocurrió en el 25% de los casos. Tejani (180) encontró una tasa de recurrencia de 28%, siendo que este hecho ocurre con mayor frecuencia entre las toxemias graves, hipertensas crónicas y toxicomanas. Wolfe et al (199), en 5738 partos consecutivos, encontraron repetición del CIUR en 22,4% de los casos. Según el Centro Nacional de Estadísticas en Salud las gestantes cuyo inicio de control prenatal ocurrió en el primer trimestre, tuvieron menor riesgo de tener neonatos de bajo peso, incluyendo prematuros PIG con una incidencia de 6,6%, mientras que aquellas que empezaron su atención más tardíamente registraron incidencia mayor al 21%. A través de algunos parámetros de vigilancia prenatal como el número total de consultas, principalmente en la segunda mitad,

se observa que la calidad de asistencia antenatal precaria se refleja en la incidencia de la morbilidad y mortalidad perinatal.

Dependiendo de la etapa de crecimiento fetal alcanzada por los factores agresivos se diferencian los efectos nocivos para el feto. Los agentes que se centran en fase de embriogénesis predominantemente generan hiperplasia de las células, mientras que cuando actúa en períodos posteriores afectan la hipertrofia celular. Winick (194) clasifica el RCIU en tres tipos según las características clínicas fisiopatológicas:

- Tipo I (simétrico, armónico) produce pérdida temprana del crecimiento fetal, afectando también el peso, la altura y la circunferencia de la cabeza. El desarrollo anormal puede ser debido a factores genéticos, infecciones fetales, drogas y radiación ionizante.

- Tipo II (extrínseca asimétrica, inarmónica o desproporcionada), presenta deterioro más tardío, afectando el peso, la preservación de la masa de la estatura y el cerebro. La causa de origen es la madre que genera insuficiencia vascular placentaria.

- Tipo III (extrínseca simétrica, mixto), el factor agresor actúa durante todo el embarazo, lo que lleva a la pérdida de peso, talla, masa cerebral y en general de las medidas del producto de la concepción. La etiología se relaciona con la desnutrición materna crónica grave. Las causas del retraso del crecimiento intrauterino implican amplio espectro y entrelazamiento de diversas etiologías. Los agentes pueden ser de origen exclusivamente fetal, materno o placentario, que en última instancia actúan de la misma manera, reduciendo el sustrato para el feto. En otras ocasiones, existe interrelación entre los factores, por lo que no se limita tanto al sustrato como a la reducción del potencial de crecimiento fetal. La mayoría de los factores determinantes de la restricción del crecimiento intrauterino se presentan después de la vigésimo octava semana de embarazo, debido principalmente a defectos genéticos o lesiones embriogénicas.

Durante la segunda mitad del embarazo, el retraso del crecimiento intrauterino se asocia generalmente con una reducción en el flujo de nutrientes y / o oxígeno. Este fenómeno más adelante puede ser determinado por factores que causan la disminución en el transporte a través de la placenta, debido a deficiencia materna en el suministro de ellos.

Entre los numerosos factores etiológicos implicados en la génesis del crecimiento fetal insuficiente se encuentra la hipertensión materna, que actúa negativamente sobre el feto y genera una elevada incidencia de retraso del crecimiento intrauterino, principalmente en los casos de enfermedad hipertensiva específica de la gestación (MHEG). Long et al (102) en un estudio de 2.434 embarazadas con preeclampsia, observó incidencia de 8,7% de retraso del crecimiento intrauterino, similar a la encontrada en la población de nuestro estudio, 8,6%. Sin embargo, cuando el análisis corresponde a trastorno hipertensivo tardío se registra mayor incidencia en las últimas semanas de embarazo. La mortalidad perinatal fue significativamente mayor entre la forma de complicación de la toxemia, en referencia a los casos de retraso de crecimiento intrauterino 29%, frente al 6% en aquellos con crecimiento adecuado. Se sugiere que RCI es una consecuencia de la mala nutrición intrauterina, mientras que en la preeclampsia grave, los signos maternos a menudo preceden a la manifestación de la enfermedad fetal. Lin y col (101) encontraron una incidencia de retardo variable entre 40% de los embar-

zos complicados por toxemia. Los autores estudiaron mediante biopsia renal a 157 embarazadas con hipertensión y se encontró una incidencia 4 veces mayor de recién nacidos prematuros y muertes perinatales en comparación con el grupo control. El peor rendimiento fetal ocurrió en los casos de gomerulonefritis o nefrosclerosis superpuesta que generó toxemia en múltiparas y en los que 50% de los casos tuvieron como denominador común alta incidencia de proteinuria, con hipertensión mayor o igual a 4 semanas. Mathias (111) reportó que los trastornos hipertensivos son responsables de aproximadamente el 30% de los casos de retraso del crecimiento intrauterino, en un análisis retrospectivo de 98 embarazos complicados por trastornos hipertensivos, que incluyeron MHEG, hipertensión crónica y la asociación de ambos, en el Departamento de Obstetricia de la Facultad de Medicina. Tabora et al (1989) encontraron incidencia global de 10,2% de crecimiento fetal inadecuado, con un 4% de mortalidad perinatal. Bittar y col (21), en un estudio realizado en la Universidad de Sao Paulo, evaluando 182 embarazos complicados por hipertensión materna y retraso del crecimiento fetal, llegó a la conclusión de que la hipertensión crónica fue la más frecuente (53% de los casos), seguido de MHEG (36%) y la asociación entre los dos (11%). Una vez más, la restricción del crecimiento intrauterino fue más grave entre las embarazadas con hipertensión crónica superpuesta. Respecto al tipo de retardo, se observó la siguiente distribución: MHEG (tipo I, 29%; tipo II, 71%); Hipertensión crónica (tipo I, 70%; tipo II, 30%) y la asociación de situaciones hipertensivas (tipo I, 75%; tipo II, 25%). En nuestro trabajo, que consta de 110 casos de niños SGA, los trastornos hipertensivos maternos estaban presentes en 37.27% de las veces, con la siguiente distribución: 46% de MHEG, 36% de hipertensión crónica superpuesta y 17% de hipertensión crónica. Entre las embarazadas con hipertensión, en 26% de los casos se registró asociación de etiología del hábito de fumar, malnutrición, diabetes, enfermedad cardíaca, malformación fetal y el uso de fármacos inmunosupresores (trasplante de riñón). Clásicamente, las infecciones congénitas son citadas como importantes factores etiológicos de la restricción del crecimiento intrauterino (1, 88, 158). En 1978, Knox (93) reportó que las infecciones intrauterinas son responsables de aproximadamente el 10% de los casos de retraso, por lo que se encuentra entre las patologías más frecuentemente implicadas, junto con el citomegalovirus, rubéola, toxoplasmosis y la infección por herpes. Sus efectos adversos dependen de muchos factores, sobre todo el período de gestación en el que ocurrió la exposición. Los mecanismos por los que las infecciones congénitas actúan negativamente en el resultado del crecimiento fetal son diversos, ya que pueden ser directos por invasión viral del feto, como a través de la placenta o mecanismos inmunológicos.

La infección por citomegalovirus ocurre de forma asintomática en el 0,4 de todos los recién nacidos (5, 28, 175), correspondiendo al 1% de las formas congénitas y según Pass (133), 41% coinciden con deterioro del crecimiento intrauterino. En estos casos se producen con frecuencia secuelas neurológicas de retraso mental, microcefalia, sordera, hepatoesplenomegalia, ictericia, coriorretinitis, atrofia óptica y calcificaciones cerebrales. La toxoplasmosis es agresiva en el embarazo y el parto y se produce por parasitemia en la fase aguda. Su incidencia en EVA es 1/1000 nacidos vivos (175), el 20% de los recién nacidos con forma congénita son PIG (188). En Brasil, Souza y col (168) encontraron una incidencia de 0,15%. En cuanto a la rubéola congénita, Cooper et al (44) informó que el 60% de los casos fueron acompañados por retraso del creci-

miento intrauterino, asociados a defectos cardiovasculares, microcefalia, sordera, glaucoma y cataratas. (73). Schweitzer (163) informó de parto prematuro y crecimiento fetal inadecuada en casos de hepatitis de tipos A y B; mientras Varmer (188) incluye la varicela como una posible etiología del retraso y la infección congénita. Las bacterias, protozoos y espiroquetas también pueden estar relacionados con el retraso del crecimiento intrauterino, tales como listeria, tuberculosis, sífilis y malaria (188). En desacuerdo con el concepto clásico, Low (103) y Andreasson et al (6) mostraron que la infección congénita viral no es algo común entre los recién nacidos PEG, pero es una causa importante de retraso del crecimiento intrauterino. En nuestra investigación, no fue posible evaluar la incidencia del retraso del crecimiento intrauterino por infección, debido a razones técnicas limitantes en el laboratorio para la confirmación del diagnóstico.

Otras etiologías registradas entre las generadoras de la insuficiencia del crecimiento fetal son las malformaciones congénita por cromosomopatías (37,91, 148,150); los defectos del tubo neural y según , Kolski et al (94) algunos tipos de anomalías cardíacas (98) y diversos síndromes dismórficos (170). Kroury et al (90) analizó la relación entre malformaciones fetales y retraso del crecimiento intrauterino en 13.074 niños con anomalías importantes, en un centro de atención especializada en defectos de nacimiento en Atlanta (EE.UU.) identificando que 22 % de los niños con malformaciones presentaron RCIU, frente al 10% de la población general; señalando además que el riesgo de diagnóstico de un defecto importante durante el primer año de vida aumentó de 3,3% en los recién nacidos sin RCIU a 8% en pacientes con tales complicaciones. Fuera de las 48 categorías de defectos de nacimiento evaluados, 46 se asociaron con crecimiento fetal deficiente. Entre las anomalías cromosómicas más frecuentes, el 28% de los casos tuvieron alteraciones relacionados con el sexo, 31% con síndrome de Down, 51% con trisomía; 13% con otros síndromes autosómicos; 84% con trisomía 17; 73% con anencefalia. Pocas anomalías no se relacionaron con el RCIU, como polidactilia, estenosis pilórica y dislocación congénita de la cadera

Evaluación de la patogénesis de la anomalía fetal y CIUR

Khoury et al (90) subdividen el RCIU en tres categorías: a) La malformación del feto causando la restricción del crecimiento intrauterino, como los defectos cardíacos que alteran la hemodinámica en el feto y que causan diversas anomalías cromosómicas y trastornos metabólicos intensos; b) RCI con alto grado de susceptibilidad a la malformación fetal. Este postulado de Spiers (174) ha sido objeto de críticas severas, ya que la génesis de la mayor parte de las anomalías fetales se producen en las primeras semanas de embarazo, por lo tanto, antes de la aparición de signos de RCIU; c) Retraso del crecimiento intrauterino y malformaciones fetales resultantes del mismo factor etiológico. Esta afirmación se ubica en el análisis de la infección prenatal y el síndrome fetal por abstinencia de alcohol. Los autores argumentan que estos mecanismos no son mutuamente excluyentes, ni explican la patogénesis de todos los casos. Otra duda intrigante es debido a que en la misma categoría de defectos, algunos niños no nacidos desarrollan retardo mientras que otros tienen un crecimiento normal. En la población se analizaron los defectos congénitos que representaron el 10% del SGA, y las anomalías cromosómicas (trisomía 13,18 y 21) que se producen en el 40% de los casos. Los defectos del tubo neural (hidrocefalia, espina bífida y mielomeningocele) estaban presentes en el 40%, mientras que el 20% restante incluyeron anomalías cardíacas, trastornos extremos (focomelia) y el tracto gastrointestinal (gastroquisis).

En relación con el estado nutricional materno es bien conocida su influencia sobre el peso al nacer, como destaca Naeye (121). El feto desnutrido intraútero no sólo se agota de nutrientes esenciales sino también de algunos específicos como hierro y ácido fólico. Algunos estudios en animales y en humanos sugieren que hay un período crítico en el desarrollo del sistema nervioso central, en el que la malnutrición de proteínas-energía puede causar daños irreversibles. Winick (193) clasificó los períodos de desarrollo en aquellos en que la hiperplasia e hipertrofia celular son el origen del proceso. Dobbing (51) divide los orígenes de esta alteración en las épocas de intervalos más vulnerables, como las de crecimiento rápido y las que se producen entre las quince y veinte semanas embarazo, tales como las alteraciones de las células gliales, mielinización, crecimiento axonal y dendrítico, así como establecimiento de conexiones sinápticas.

Dependiendo del análisis de los lípidos en el desarrollo fetal, Crawford (45) reportó que los ácidos grasos esenciales son importantes para la estructura neuronal y endotelial de las células, así como en la pared vascular. Sobre la base de esta información se deduce que la mala nutrición materna puede conducir a la inadecuada formación de la placenta, pérdida de la nutrición y del crecimiento fetal. Reinhardt (149) reportó que la anemia materna interfiere negativamente en el crecimiento del feto y aunque el mecanismo responsable no se conoce completamente, se sabe que no está relacionado con anemia fetal, que por lo general no existe, sin embargo puede ser debido a la deficiencia de ácido fólico, como ha descrito Gandy (63), en referencia a un crecimiento inadecuado en el período neonatal.

Recientemente ha sido muy valorada la influencia del aumento de peso materno en el tercer trimestre respecto al peso del feto al nacer y se analiza el valor predictivo del aumento materno entre las 28 y 32 semanas respecto a la incidencia del retraso del crecimiento intrauterino, Lawton et al (97) estudiaron retrospectivamente 158 embarazadas de bajo riesgo y encontraron 30 neonatos (10%) SGA cuyas madres tenían aumento de peso adecuado, pero no lo suficiente, entre las 28 y 32 semanas. Sin embargo, se observó gran número de falsos positivos (baja especificidad - 33%), deduciendo que este hallazgo clínico debe ser la señal de peligro para un posible retraso del crecimiento intrauterino y que deberían ser evaluados en conjunto con otros elementos clínicos y de laboratorio. Uchiyama (183) clasificó las embarazadas que acuden a control prenatal en la Escuela Paulista de Medicina, respecto a su estado nutricional, entre las cuales el 64,5% registraban peso normal, el 28,4% tenían obesidad y 7 1% eran desnutridas. Mediante el análisis de la relación entre la obesidad respecto al aumento de peso excesivo durante el embarazo y la incidencia de recién nacidos PEG en comparación con eutróficos de la población de embarazadas sin peso excesivo, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa, registrando una tasa de 6.2% de los niños pequeños para su edad. En esta misma serie los autores de este estudio, señalan que la desnutrición anterior y / o aumento de peso materno insuficiente durante el embarazo se relacionó con retraso del crecimiento intrauterino en 20,91% de los casos.

Los efectos adversos del tabaquismo sobre el crecimiento fetal, Simpson (166) reportó menor peso al nacer en hijos de fumadores crónicas. Desde entonces, los estudios sucesivos han planteado hipótesis para explicar la patogénesis de tal evento. Los principales cambios ultraestructurales incluyen placenta (8); efecto directo tóxico de tabaco (24); lesiones vasculares uterinas

permanentes (43), fallas en la compensación de la hiperfunción tiroidea fetal a la hipoxia crónica (113) y cambio en el equilibrio de zinc (42). Nuestros resultados revelaron que el 21% de las embarazadas que parieron recién nacidos PEG eran fumadoras importantes, con un consumo diario menor de veinte cigarrillos. Por otra parte, en la mitad de los casos el tabaquismo se asoció con trastornos maternos, hipertensión arterial, pero sobre todo con enfermedades del corazón y la desnutrición.

Posteriormente, numerosos autores han hecho hincapié en la relación entre la restricción del crecimiento intrauterino y el uso crónico de alcohol en dosis altas (80, 128, 130, 156, 161). Jones et al (80) denomina el conjunto de signos y síntomas que presentan los recién nacidos como síndrome alcohólico fetal por el alcohol e incluye la generación de algunos defectos como anormalidades faciales, deformidades de las extremidades, anomalías cardíacas y bajo peso al nacer. El seguimiento de estos niños mostró alteraciones en el desarrollo sicomotor y retraso del lenguaje. Los mecanismos exactos por los que el consumo de alcohol conduce a RCIU incluyen la acción de acetaldehído teratogénico (27,52,74); acción indirecta por asociación respecto a la desnutrición materna (178) y cambios en la función de transporte de la circulación placentaria (119,172). Con respecto a la utilización indiscriminada de drogas, de alta prevalencia se señala su interferencia perjudicial en el crecimiento del feto. Los análisis realizados en las embarazadas consumidoras de heroína, cocaína, morfina y otros derivados opiáceos mostraron una asociación significativa con retraso del crecimiento intrauterino y otras anomalías, tales como la cocaína y la mayor incidencia de microcefalia (41,71,155). Achem asocia desfavorablemente el consumo de estos fármacos con el crecimiento del feto y parece ocurrir por acción multifactorial en diferentes órganos del feto, en particular en el cerebro.

En nuestra serie no se cuenta con un número suficiente de casos para analizar la etiología del retraso del crecimiento intrauterino relacionado con el uso de alcohol y drogas en la población estudiada. Con respecto a la incidencia del retraso del crecimiento intrauterino en embarazadas con diabetes mellitus, su aparición se relaciona con los casos de evolución prolongada, cuando ya hay vasculopatía universal o en presencia de malformaciones fetales concomitantes. Pederesen (136) describió la existencia de retraso del crecimiento intrauterino precoz en diabéticas embarazadas entre las 7-14 semanas, detectados por ultrasonido y asociados a una mayor incidencia de malformaciones en 4,5% de los recién nacidos PEG. En nuestra serie se registró que en las madres que tenían diabetes mellitus complicada con vasculopatía universal no grave, se registró mayor incidencia de hijos con múltiples malformaciones. Otros factores como las grandes alturas, llevan a la hipoxia crónica, enfermedad vascular periférica, enfermedad cardíaca cianótica, trastornos autoinmunes, defectos renales crónicos, anemia severa, especialmente las derivadas de los folatos, la deficiencia de hemoglobinopatías, anormalidades e inserción baja de la placenta y embarazo múltiple, que se acepta que tienen presencia en la etiología del retraso del crecimiento intrauterino (84,154).

Otra causa que influye en la restricción del crecimiento intrauterino y el recién nacido SGA, es el factor constitucional o genético. Estos bebés están por debajo del percentil 10 de la curva de crecimiento normal, pero en realidad no han sufrido ninguna lesión intrauterina, ni registran

incremento en la morbilidad perinatal. Se incluyen en esta clasificación debido a un concepto inadecuado, ya que no registran ninguna anormalidad, tal como lo describen Eastman (53) y Simpson (167), quienes también señalan que alrededor de 30 a 40% de los casos se añaden en estas clasificaciones sin causa identificada (19, 100). En nuestro estudio, la incidencia fue del 14,54%. En una investigación retrospectiva de 22 casos con diagnóstico prenatal de RCIU idiopático, Sass et al (160) observó que, en el 63,6% de los casos, el diagnóstico no se confirmó posterior al parto, lo que demuestra la necesidad de mejorar el diagnóstico. Es de destacar que en el período analizado, este servicio no tenía ecografía Doppler, estudio diagnóstico importante en el seguimiento de esta patología. El uso de la cardiocografía como el principal método para la evaluación de la vitalidad fetal, permitió llegar a la conclusión de que aunque la prueba es muy específica, no arrojó ningún resultado falso negativo.

Como se infiere de la exposición de los principales aspectos etiológicos, la patogénesis de esta restricción está relacionada con el cambio, la disponibilidad, el transporte y el uso del sustrato, que puede ocurrir en tres situaciones diferentes: a) Reducción de la placenta materna; b) Deterioro del potencial de desarrollo del feto; c) Disminución de la oferta materno fetal comprometida.

La intensidad y el alcance de la participación del neonato depende del momento en que se instala la lesión y el grado de hipoxia. En cuanto al transporte materno-fetal de nutrientes, han recibido especial análisis los períodos críticos de la placentación, cuyos estudios más recientes los ha relacionado con el desarrollo posterior al nacimiento de los casos afectados por retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia.

Giles et al (65) reportó que el RCIU idiopático está relacionado a la reducción del número de arteriolas en el sistema de vellosidades terciarias, lo que genera disminución de la circulación feto-placentaria. Esta ausencia de un cambio fisiológico de placentación orientó a Labarrere (96) a afirmar que algunas de las arterias espirales y los vasos concomitantes con baja y alta resistencia se los observa con mayor frecuencia en los casos de preeclampsia acompañada o no de PIG idiopática. Khong et al (89), señala que este tipo de interacción genera una migración defectuosa del trofoblasto y los tejidos uterinos, así como el establecimiento y desarrollo de la placenta hemocorial, que conduce a la lesión endotelial y la trombosis secundaria. Esta placentación anormal se relaciona con cambios morfológicos que pueden ocurrir a través de los diferentes agentes etiológicos, por lo que es posible que la respuesta vascular inadecuada materna ocurra por la reducción del número de arterias utero placentarias formadas. El hallazgo de una pobre placentación, se encuentra también en MHEG como en RCIU idiopático, generando un desequilibrio en la producción de las prostaglandinas en varios tejidos, lo que conduce a la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Estos hallazgos sugieren que existe una patogenia y fisiopatología común entre estas entidades mórbidas

En cuanto al diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino que se realiza a través de los datos clínicos, se observa enorme discrepancia que va desde 35 hasta 77% (29,181). En el presente trabajo, el análisis de los pacientes que recibieron atención prenatal reveló que el diagnóstico de

RCIU antes del nacimiento se hizo sólo en 57.45% de los casos y esta cifra se redujo a 37,25%, cuando la vigilancia se produjo en otros servicios que proporcionan atención en el nivel primario.

La evaluación clínica incluyó la medición de la altura uterina y el seguimiento del aumento de peso de la paciente. Belizan et al (16) desarrolló una curva que relaciona el crecimiento de la altura uterina y la edad gestacional con los percentiles respectivos 10, 50 y 90. En la población de estudio, se registró una sensibilidad del 86%, con un 90% de especificidad para el diagnóstico de RCI. Por el contrario, Daikoku et al (49) y Pearsons et al (139) reportaron una baja eficiencia de la misma y lo consideran un diagnóstico tardío. Con respecto al aumento de peso durante el embarazo, existe consenso entre la estrecha relación del estado nutricional materno y las condiciones de nacimiento del niño, así como su futuro crecimiento y desarrollo.

Anteriormente, se consideraba al feto como un huésped que se provee sin atenuantes de los nutrientes que obtiene del cuerpo de la madre, incluso cuando le son escasos a ella. Hoy se sabe que el feto refleja cuando existe escasez de alimentos de la madre desde el período antes de la concepción (157,187) y que las embarazadas sanas normales aumentan entre 15 a 25% de su propio peso de antes del embarazo, en proporción de 1 kg por mes (40). Esta ganancia se divide en dos partes. La primera es puramente gravídica, que está compuesta por el peso del feto, el líquido amniótico y las membranas de la placenta. La segunda es dependiente de los cambios del organismo materno, aumento del volumen de sangre, acumulación de grasas, reservas de proteínas y la retención de líquidos intra y extracelular.

La ganancia de peso en el embarazo depende del inicial de pre-embarazo, como destacó Ciari et al (40), quien también señaló que el aumento de peso en las últimas cuatro semanas de la gestación es de suma importancia para el peso al nacer. Teniendo en cuenta lo anterior, existe una aplicación de gran valor cuando se comparan las cifras de la "curva de peso de las embarazadas normales" en la atención prenatal, la identificación de pacientes previamente desnutridas con ganancia insuficiente o pérdida de peso durante la gestación, es una importante señal de advertencia de la posibilidad de generar retraso del crecimiento intrauterino (39). Teniendo en cuenta sólo estos parámetros clínicos, varios autores hacen hincapié en la precariedad del diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino (30,138, 141).

El advenimiento de la ecografía ha sido de gran ayuda para la identificación del retraso del crecimiento intrauterino, a través de datos biométricos, evaluación de la madurez del fluido amniótico y de las características de la placenta.(4). El uso de la medición seriada del diámetro biparietal para la detección del retraso del crecimiento intrauterino, descrito por Campbell (32) es válida sólo en los casos de retraso simétrico. El uso aislado de este parámetro hace el diagnóstico en el 50% de los casos (143). Campbell (35) mostró que la circunferencia abdominal del feto permite una buena estimación de su peso, ya que el hígado es el órgano que resiente más tempranamente los efectos de retraso en el crecimiento, por lo que la reducción de las medidas de la circunferencia abdominal constituye la primera señal de retardo del tipo asimétrico (87). Sin embargo, las medidas individuales de diámetro biparietal y la circunferencia abdominal no

pueden distinguir el portador de la restricción del crecimiento intrauterino del feto que con la edad gestacional error de cálculo. Este hecho ha motivado el estudio de nuevos parámetros ecográficos, con el propósito de elevar la sensibilidad.

Campbell et al (34) fueron los primeros en proponer la relación entre la circunferencia cefálica y abdominal para el diagnóstico de RCIU del tipo asimétrico, en el que se produce la conservación de diámetros cefálicos, la reducción de los parámetros abdominales. Se construyó una tabla que contiene los valores normales de una relación de este tipo para cada edad gestacional y se sugirió la presencia de esta restricción desproporcionada en relación a cada edad gestacional, sugiriendo la presencia de esta restricción desproporcionada cuando la relación es alta, por encima de la percentil.95. Queenan et al (142), enfatizó que la medición de la longitud del fémur era de enorme valor para la determinación precisa de la edad gestacional, además de ser útil en la detección y el seguimiento de RCI. Según Hadlock et al (72), la longitud del fémur y la relación de la circunferencia abdominal tienen la característica de ser un indicador constante entre las semanas 21 y 42 de embarazo, revelando un índice de fundamental importancia en la predicción de la edad precisa del embarazo.

En Brasil, Julio et al (82) estudiaron esta relación en mujeres de bajos ingresos económicos observando que los resultados obtenidos por Kadlock (74) tuvieron baja especificidad, ya que las mediciones del fémur y la circunferencia abdominal de los casos analizados fueron menores registrados en nuestra serie. De acuerdo a los hallazgos encontrados se propone el valor máximo de 24,93 como índice para los fetos eutróficos. Basado en las desventajas de la utilización de diámetro biparietal para estimar el peso, tal como se sugirió por Warsof et al (191) y Shepard et al (164) al relacionar este indicador con medidas del fémur y la circunferencia abdominal, se concluye que estos parámetros reportan una predicción más cercana del peso real del niño por nacer.

La evaluación de la cantidad de líquido amniótico es otra valoración ecográfica de suma importancia en el diagnóstico del retraso del crecimiento intrauterino, ya que una de las afectaciones es la disminución de la producción de orina y líquido pulmonar fetal, debido a la redistribución del gasto cardiaco del feto inducida por la hipoxia (106, 118,145). La cuantificación de líquido amniótico puede hacerse a través de medidas de los bolsillos del fluido. Manning et al (106) consideró que no representaban peligro las bolsas de líquido amniótico de más de 1 cm de diámetro, que comparativamente es el valor de 3 cm atribuible a Crowley et al (46). En nuestro país, Amin et al (3) llegó a la conclusión de que el mejor criterio en el diagnóstico de oligohidramnios es la mayor identificación de bolsillos de menos de 2 cm, valores que reflejaban el 77% de sensibilidad y 85% de especificidad en el grupo de estudio. Sin embargo, se debe mencionar que el índice de líquido amniótico descrito por Phelan et al (140), es otro método de evaluación cuantitativa de este fluido, que se obtiene por la suma de cuatro medidas de bolsillos verticales en cuatro cuadrantes del utero. Los valores inferiores a 5 cms corresponden al diagnóstico de oligohidramnios; 5 a 8 son valores intermedios, 8 a 18 se considera normal y por encima de 18, polihidramnios.

Otro tema muy controvertido es la aceleración de la madurez orgánica del feto a partir de indicadores placentarios que según la clasificación de Manning (105) se asume que orientan al diagnóstico de inmadurez o de retraso del crecimiento intrauterino. Para Kazzi (85) y Julio et al (81), este es un criterio ecográfico útil, ya que en los casos de RCIU el crecimiento placentario registra imágenes estructurales distintas respecto a los embarazos con normalidad en la misma etapa del embarazo, anotando que el envejecimiento acelerado se mostró en la forma de grandes áreas de calcificación. En Brasil, Montenegro et al (116), hizo hincapié en el valor de la placenta grado III (68), antes de la trigésimo sexta semana como una señal de advertencia importante de retraso del crecimiento intrauterino.

Queenan (142) menciona que la evaluación de líquido amniótico con la identificación morfológica de la placenta son elementos que diferencian al feto SGA y al que tiene RCI. Por lo tanto, el envejecimiento precoz de la placenta, junto a la disminución del líquido amniótico son fuerte indicio de crecimiento inadecuado del feto. Sin embargo, cuando las calcificaciones de la placenta coincidente con cantidad normal de líquido amniótico, indican que una interrupción es innecesaria, más aún si el feto sigue creciendo. La ecografía, además de proporcionar elementos esenciales para el diagnóstico y tratamiento del retraso del crecimiento intrauterino, también ayuda en la evaluación de la vitalidad fetal.

El perfil biofísico evalúa mediante ultrasonido los movimientos, la respiración, los diámetros del cuerpo del feto, el tono fetal y la cantidad del líquido amniótico, apoyándose también en los parámetros cardiotocográficos. Cuando más de dos de estos indicadores registran una puntuación de cero, se confirma la presencia de sufrimiento fetal (105). Otro método de alta sensibilidad en la detección de la hipoxia en RCIU, es el cálculo ecográfico de la producción urinaria fetal. Campbell (36) informó que la medición de la vejiga fetal en tres dimensiones permite el cálculo de su volumen y al realizarla en mediciones seriadas permite calcular la producción de orina fetal. (195). Rabinowitz et al (145) han revisado los valores de expulsión de orina fetal durante el embarazo, a través de mediciones cada 2 a 5 minutos, concluyendo que hay una fuerte correlación entre la producción de orina, con los niveles de P02 fetal obtenidos en sangre venosa umbilical obtenida por cordocentesis.

Wald et al (189) mostró que las mujeres con niveles séricos tres veces elevados de alfa-fetoproteína tenían 8 veces más nacimientos prematuros y 4 veces más, fetos por abajo de 2500 kg de peso en comparación con el grupo control. Recientemente, Nelson et al (122) reportó que el aumento de alfa-fetoproteína en suero materno en ausencia de defectos congénitos, se asocia a condiciones adversas en el embarazo, tales como bajo peso al nacer y CIUR.. Respecto a la evaluación de la relación entre la hipoglicemia materna y la ocurrencia de eventos adversos en el feto, Raman et al (146) estudió la glucosa en sangre materna en ayunas entre las semanas 32 y 36 de embarazo, llegando a la conclusión de que el 60% de las mujeres con glucosa por abajo de 45 mg / dL generan retraso del crecimiento intrauterino. En la literatura nacional, existe la prueba de Santana, que ha demostrado no tener valor predictivo para la restricción del crecimiento intrauterino en casos de niveles de glucemia normales, pero que el hallazgo de prueba de tolerancia oral de tres horas (TOTG- 3hs) por debajo de los percentiles 5 y10 es un indicador de

importante riesgo de muerte fetal en casos de retraso del crecimiento intrauterino, por debajo del percentil 5.

Recientemente, se demostró el posible papel regulador de los cationes de magnesio y zinc en el crecimiento fetal. Facchinetti et al (57) demostraron casos de RCIU, con aumento estadísticamente significativo en los niveles de magnesio en el líquido amniótico, sugiriendo la posibilidad de utilizar este marcador para el diagnóstico de la condición. El Doppler ha surgido en los últimos años, como método de diagnóstico precoz del retraso del crecimiento intrauterino, porque permite una mejor comprensión de la hemodinámica del producto de la concepción y sus adaptaciones en ambas patologías. A través de mediciones directas del flujo sanguíneo feto-placentario se identifica un parámetro fácil de ser evaluado en los embarazos de alto riesgo (55). Introducido por Fitzgerald et al (59), el Doppler permite la detección de hipoxia con mayor precocidad de las técnicas de control utilizadas. Los criterios tradicionales de evaluación del bienestar fetal se correlacionan adecuadamente con asfixia, pero lo hacen cuando ya existe una alteración grave del organismo, mientras que el Doppler revela daño fetal antes de que ocurra un daño irreversible (33). En el RCI se ha observado elevación de la resistencia en la circulación velocimétrica útero-placentaria mediante el diagnóstico de la reducción de la velocidad diastólica final en las arterias aorta descendente, útero placentarias, umbilical y cerebrales del feto (162).

A nivel de la circulación del feto se produce una reducción en la resistencia vascular que es el fenómeno descrito como centralización de la circulación fetal con efecto protector cerebral, a través de la redistribución del flujo sanguíneo para proteger las zonas más sensibles e importantes del organismo, como el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales, privilegiando sobre otros sistemas, como el músculo esquelético, hígado, pulmones, bazo, intestinos y riñones, (92.196). Por lo tanto, la evaluación Doppler revela el sufrimiento fetal en su fase temprana, mientras que otros métodos tales como el perfil biofísico, lo hacen bastante tarde, ya que esperan hasta que se evidencia el proceso de descompensación (117). Schulman et al (162), al aplicar la medición Doppler de la arteria umbilical tomando en cuenta la determinación diástole \ sistole en las semanas 25-41 de embarazo, sugirieron que los cambios de flujo umbilicales pueden preceder a un par de semanas cuando son detectados por ultrasonido, que cuando se realiza la valoración mediante cardiotocografía y 4 semanas cuando se lo hace a través del examen clínico o la percepción de la reducción de los movimientos fetales por el paciente. Gili et al (66) al analizar el flujo venoso umbilical, afirmó que estas medidas son valiosas para distinguir los fetos con restricción del crecimiento intrauterino de los pequeños para la edad gestacional, respecto a los que mantienen normalidad.

Una vez superado el entusiasmo inicial, varios autores han estado en contra del uso del Doppler como método de seguimiento de RCI en la población general. Divon et al (50) informó que la arteria umbilical sistole / diástole no ofrece mayor calidad que la ecografía convencional en el diagnóstico de los niños pequeños cuyo único problema es el peso al nacer por debajo del percentil 10, señalando que debe tenerse en cuenta que hay bebés que parecen estar desnutridos, pero cuyo peso al nacer estuvo por encima del percentil 10 para la edad gestacional, sin embargo cuando estaban alterados los valores velocimétricos, aunque el peso fetal estimado

estuviere dentro del rango normal, existía restricción del potencial del crecimiento intrauterino, de allí que ubicarse únicamente en el criterio del peso al nacer puede reducir la sensibilidad de estas medidas indirectas.

Newnham et al (123) estudió embarazadas entre 28 y 34 semanas mediante la evaluación de la circunferencia de cintura materna y el peso fetal, concluyendo que existe baja especificidad en la medición materna y mejor determinación en el diagnóstico Doppler para predecir retraso del crecimiento intrauterino. Jacobson et al (78), tampoco recomendó el Doppler como método de cribado para la restricción del crecimiento intrauterino, ya que entre las 20 y 24 semanas registró una sensibilidad de sólo el 60%, con alta incidencia de falsos positivos. La gran ventaja del método Doppler es detectar los casos de RCIU en alto riesgo de hipoxia con la medición del índice de pulsatilidad y la velocidad media de los vasos sanguíneos (20). Otro método para la evaluación de la cardiocografía fetal anteparto son las pruebas basal y la estimulada y según Bertini- Oliveira et al (17) observó que los fetos con patrón normal obtuvieron el 97% de las veces, puntuación de Apgar mayor o igual a 7, en el quinto minuto de vida. En cambio cuando se registró patrón patológico, el 44% de los recién nacidos tenían puntuaciones más bajas de 7 a los 5 minutos..

Teniendo en cuenta como un estándar de diagnóstico preciso de la asfixia perinatal, el estudio directo del equilibrio ácido básico del feto en muestras de sangre obtenidas por cordocentesis (79.108). Nicolaidis et al (127), evaluó el bienestar fetal mediante el análisis bioquímico de la sangre de la vena umbilical y en el espacio intervelloso de un feto de 33 semanas de edad, portador de RCIU simétrico. Desde entonces, varios autores, como Pearse et al (135), han indicado cordocentesis para señalar el momento ideal del nacimiento para identificar retraso del crecimiento intrauterino, así como la identificación de posibles causas de cariotipo alterado para aquellos casos de grave retraso del crecimiento.

Economides et al (54) demostraron a través de análisis de muestras de sangre fetal, algunos trastornos metabólicos (disminución de la insulina / glucosa aumento de la relación de glicina / valina e hipertrigliceridemia) en comparación con el crecimiento inadecuado que puede ayudar en el tratamiento intrauterino de estos fetos. Con referencia a los riesgos del procedimiento, la literatura está de acuerdo en que son bajos, igualándose a la amniocentesis y mucho menor que la fetoscopia (25, 48, 125).

El diagnóstico diferencial de esta restricción es básicamente errores en el cálculo de la edad gestacional constitucionalmente en fetos pequeños. Sin embargo, una vez confirmado el diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino, es la investigación complementaria la que permite evaluar al feto y determinar el momento ideal para el nacimiento. Se debe tener en cuenta que en el 10% de los casos de retraso del crecimiento intrauterino no se establece un programa de control prenatal, siendo que es este el grupo que genera el mayor grupo de muertes (14). Cabe señalar que la investigación sobre tratamientos intrauterinos están en una etapa temprana y aunque se han descrito numerosos intentos de tratamiento los resultados son bastante controvertidos. La razón es el hecho de no actuar sobre lo que realmente es el origen, la insuficiencia

vascular útero-placentario (60). Sin embargo, en situaciones donde este flujo se disminuye por lesiones vasculares graves es necesario utilizar otros medios para la administración de nutrientes intra-amnióticos, como sugiere Manzanilla et al (107), considerando que el feto traga líquido amniótico que entra en la circulación sin atravesar la placenta, por lo que sería posible alimentar al feto de RCI con la introducción de sustancias en el líquido amniótico, lo que ha sido probado por otros investigadores que demostraron el beneficio de la administración de aminoácidos al feto a través del líquido amniótico (76, 151), sin embargo, los riesgos de este tratamiento son considerables, tanto para la madre como para el feto.

Una medida sugerida durante el embarazo incluyendo los de retraso del crecimiento intrauterino es el reposo materno en la posición de decúbito lateral izquierdo, ya que aumenta el flujo sanguíneo uterino mediante la reducción del tono simpático y la liberación de catecolaminas endógenas, que es beneficioso para aquellos embarazos asociados con la hipertensión crónica (104). Crowther et al (47) evaluó en un estudio prospectivo si el descanso materno podría prevenir la progresión de la hipertensión crónica y mejorar el rendimiento perinatal, llegando a la conclusión de que el reposo únicamente reduce el riesgo de desarrollar hipertensión grave, pero no mejora el crecimiento fetal, ni la morbilidad neonatal.

Mediante terapia farmacológica se han propuesto diversos fármacos vasoactivos para el tratamiento intrauterino de RCI. (18). La administración oral prolongada de los betamiméticos puede aumentar el crecimiento fetal, lo que se ha demostrado al observar que la ritodrina aumenta de manera significativa el flujo de sangre de la placenta en el tercer trimestre de embarazos complicados con hipertensión, pero no se probado aún el efecto positivo de estos fármacos en el peso fetal. (26). Nicolaidis et al (126) al analizar la restricción del crecimiento intrauterino severo en el segundo trimestre mediante velocimetría Doppler, señala la modificación de la hipoxia en la circulación fetal, medida en gases en sangre llegando a la conclusión de que en estos casos, la hiperoxigenación materna puede beneficiar al feto al incrementar la PO y prevenir la muerte intrauterina hasta alcanzar la viabilidad feto.

En Brasil, Bertini et al (18) investigando en casos de RCI simétrico armónico proporcionado, sugiere que no existe ningún tratamiento válido y por lo tanto señala un pronóstico peor con una alta mortalidad perinatal en estos fetos, asociado con el daño neurológico más grave que en los asimétricos. En los casos de tipo II asimétricos o disarmónicos se debe mantener un manejo expectante, apuntando a inducir la madurez. En condiciones adversas maternas (hipertensión incontrolable, hemorragia grave) y fetal (anoxia), y también en términos de madurez del producto de la concepción, se impone la previsión del parto, que corresponde a optar por la espera vigilante y disminuir los efectos de las patologías maternas que participan en la restricción del crecimiento intrauterino. En el parto se debe evaluar la reserva fetal y las condiciones obstétricas.

Bittar et al (22) subdivide la conducta en el embarazo complicado por la restricción del crecimiento intrauterino en el segundo trimestre, descartando malformaciones incompatibles con la vida y establece que donde hay una etiología definida, el tratamiento debe ser específico,

desalentando el hábito de fumar, manteniendo una nutrición adecuada y recibiendo un tratamiento médico específico si hay una enfermedad materna. Cuando la causa es desconocida, se puede realizar cordocentesis para establecer el diagnóstico genético y descartar una infección congénita. En el tercer trimestre las causas más comunes relacionados con la restricción del crecimiento intrauterino se asocian con insuficiencia placentaria y se debe estar atento a la vitalidad fetal, con la realización de la cardiotocografía estimulada, el perfil biofísico, Doppler y el análisis el equilibrio ácido básico directo a través de la cordocentesis. La evaluación de la madurez del feto se lleva a cabo a través de la amniocentesis.

Frente a condiciones patológicas que impiden el desarrollo intrauterino, antes de que se establezca el sufrimiento fetal se debe resolver la patología materna y su empeoramiento clínico (15, 22), lo cual únicamente se logra en el 40% de los casos. Uzan et al (186) en un estudio aleatorizado sobre la eficacia de dosis bajas de aspirina y dipiridamol en la prevención del retraso del crecimiento intrauterino, concluyó sugiriendo un beneficio contundente en el uso de la primera y logrando la reducción de la frecuencia de retraso del crecimiento intrauterino con aumento significativo del peso de nacimiento. No hubo un incremento en los resultados con el uso de la asociación de aspirina / dipiridamol. En cuanto a la atención del parto, Bittar et al (22) sugirió que una buena oxigenación del embrión puede inducir el parto. Nageotte et al (124) han propuesto la infusión profiláctica en los embarazos complicados por oligohidramnios (embarazo prolongado, restricción del crecimiento intrauterino y la ruptura prematura de membranas) durante la primera y segunda etapas del parto, con el fin de prevenir las desaceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal. A pesar de que observaron una reducción significativa en el número y severidad de las crisis, no obtuvieron disminución de indicaciones de cesárea por sufrimiento fetal, tanto más que la amniotomía tiene la ventaja de dilución del meconio espeso, lo cual deriva a que en la población estudiada no hubo neonatos con aspiración de meconio, aunque estaba presente en aproximadamente el 50% de los casos. La intensidad y el alcance de la participación del neonato depende del grado de hipoxia intraútero, previniendo la encefalopatía hipóxico-isquémica, miocardiopatía, hipertensión pulmonar grave, enterocolitis necrotizante, la necrosis tubular acuosa, policitemia con hiperviscosidad y los trastornos metabólicos (86).

En cuanto a la mortalidad perinatal, Usher et al (184) reportó cinco veces más muertes entre los bebés PEG en comparación con los AIG y con edad gestacional menor de 36 semanas. Ounsted et al (131) estudiaron 538 SGA, incluyendo neonatos prematuros y a término encontrando la mortalidad 22 veces mayor entre SGA con anomalías congénitas mayores, así como la incidencia de malformaciones más alta, 6,9%. Heinonen et al (75) analizó 120 recién nacidos prematuros sin anomalías congénitas, reportando aumento significativo de la morbilidad y mortalidad neonatal entre SGA en comparación con AIG de la misma edad gestacional. Arora et al (7), en la India, señaló que 2/3 de los niños no nacidos de bajo peso sufrían de retraso del crecimiento intrauterino, lo que representó el 3% de las muertes neonatales concentradas en los recién nacidos con peso inferior a dos desviaciones estándar para la edad gestacional.

En un estudio retrospectivo de quince años, llevado a cabo en un hospital universitario: de atención terciaria en Finlandia, Tenovuo et al (182) observaron que tanto la muerte fetal intrauterina

como la mortalidad neonatal fue menor en los PEG con mejor valoración materna y perinatal. Este estudio evaluó 381 casos de retraso del crecimiento intrauterino y advirtió sobre el mayor riesgo perinatal entre los SGA con percentil de peso inferior a 2,5 que tenían una tasa de mortalidad tres veces mayor. En su estudio, Wolfe et al (198) informaron que el RCIU es la segunda causa de mortalidad perinatal, precedida solamente por la prematuridad. En Brasil, Bittar et al (21) encontraron mortalidad perinatal 8%, entre las embarazadas con hipertensión de la Universidad de Sao Paulo; mientras Perin et al (137), reportó una tasa de 20/1000, de la Universidad Federal de Río de Janeiro, teniendo en cuenta todos los casos de retraso del crecimiento intrauterino, independientemente de la etiología. Goulart et al (67) en el análisis de la morbilidad y mortalidad neonatal de 214 casos de retraso del crecimiento intrauterino, la Escuela Paulista de Medicina, en un período de cinco años, encontró un 13,6% de muerte, con tasa de mortalidad del 4,3%. Alrededor del 50% de las muertes ocurrieron antes de los 28 días de vida, en recién nacidos con un peso entre 500 y 1000 gramos (63%), señalando además que la edad gestacional de 33 semanas y menores son el grupo de mayor riesgo. La principal causa de la muerte fue la prematuridad asociada con dificultad respiratoria (44%) y / o asfixia, seguido de septicemia (22%), hemorragia intracraneal (14,8%) y las malformaciones congénitas (3,7%).

En nuestro estudio se registró mortalidad del 13,63%. El 2% de ellos ocurrió en pacientes que recibieron atención prenatal en la Escuela de Medicina, mientras que el 80% en mujeres que no tenían control prenatal, destacando la importancia de seguir el retraso del crecimiento intrauterino en las instituciones terciarias. Los resultados contradictorios señalados, posiblemente se produjeron por la heterogeneidad de las muestras y los conceptos empleados. Las causas de muerte están relacionadas tanto con la etiología del tipo de retraso del crecimiento intrauterino; en los casos simétricos, la muerte está más relacionada con anomalías congénitas e infecciones, mientras que en los asimétricos se correlaciona con las deficiencias del medio intrauterino debido a la alta incidencia de eventos clínicos maternos (179).

El pronóstico de la madre con enfermedades previas al embarazo no causan cambios respecto a la presencia de RCI, siendo ligado únicamente a las condiciones clínicas de la embarazada. Actualmente con el diagnóstico precoz, la atención prenatal juiciosa y apropiada durante el parto y el cuidado del recién nacido, se actúa de manera positiva, reduciendo las alarmantes estadísticas relacionadas con el retraso del crecimiento intrauterino perinatal. Además, el avance de la investigación con el fin de mejorar la eficacia diagnóstica y terapéutica apunta a perspectivas prometedoras en un futuro próximo, respecto a la reducción de la morbilidad y mortalidad perinatal. En conclusión, se deben destacar algunos datos sugeridos por la Escuela Paulista de Medicina a partir de este estudio: a) La incidencia de RCIU fue 4,89%; b) La alta prevalencia de retraso del crecimiento intrauterino fue encontrada en los extremos de la vida reproductiva de los adolescentes y las añosas; c) En el 60% de los casos de retraso del crecimiento intrauterino, la madre tuvo un ingreso "per cápita" menos de un salario mínimo; d) La desnutrición materna y el aumento de peso insuficiente durante el embarazo están presentes en 20,91% de retrasos del crecimiento intrauterino; e) El 21% de las embarazadas eran fumadores importantes de veinte cigarrillos; f) Con respecto a las complicaciones clínicas el retraso del crecimiento intrauterino se relaciona en el 37,25% con estados hipertensivos maternos y 4,5% con diabetes mellitus

descompensada; g) Las malformaciones fetales ocurrieron en el 10% de los casos, destacando los trastornos cromosómicos y del tubo neural; h) 14.54% de las veces el retraso del crecimiento intrauterino no tuvo etiología identificada; i) El diagnóstico se hizo antes del parto sólo en 57.45% de los casos; j) De los 110 casos de recién nacidos PEG, 13,63% murió, y el 20% de ellos se produjo en los pacientes que recibieron atención prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svensson I: Congenital and acquired cytomegalovirus infections. *Acta Paediatr Scand* 67:321,1978
2. Aldestein P, Fedrick J: Antenatal identification of women at increased risk of being delivered of a low birth weight infant at term. *Br J Obstet Gynaec* 85: 8,1978
3. Amin Jr J, Lima MLA, Chaves Netto H, Reis AFF, Montenegro CAB: Diagnóstico do crescimento intra uterino retardado pela determinação qualitativa do volumen do líquido amniótico. *J Bras Ginec* 96: 217,1986
4. Amin Jr J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Netto H, Montenegro CAB: Crescimento intrauterino retardado: diagnóstico e importância clínica. *J Bras Ginec* 97: 7, 1987.
5. Andersen HK, Brostrom K, Hansesn KB: A prospective study of the incidence and significance of congenital cytomegalovirus infections *Acta Paediatr Scand* 68: 329, 1979.
6. Andreasson B, Svenningsen NW, Nordenfelt E: Screening for viral infections in infants with poor intrauterine growth. *Acta Paediatr Scand* 70: 673, 1981
7. Aiora NK, Paul VK, Singh M: Morbidity and mortality in term infants with intrauterine growth retardation. *J Trop Pediatr* 33 186.1987
8. Asmussen I: Ultrastructure of the human placenta at term. Observations on placentas from newborns children of smoking and no-smoking mothers. *Acta Obstet Gynec* 56: 119,1977.
9. Bakketeing LS, Hoffman HJ, Harley EE: The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynec* 135:1086, 1979.
10. Bard H: Intrauterine growth retardation *Clin Obstet Gynec* 13: 511,1970
11. Battaglia FC, Lubchenco LO: A practical classification of newborn infants by birthweight and gestational age *J Pediatr* 71:159.1967.
12. Battaglia FC, Frazier TM, Hellegers AE: Obstetric and pediatric complications of juvenile pregnancy. *Pediatrics* 32: 902,1963
13. Beisher NA, Abell DA. Drew A Management of fetal growth retardation *Med J Austr* 2 644. 1977
14. Beishner NA, Abell DA, Crew A Intra-uterine growth retardation. In: Shedd J Progress in Obstetrics and Gynaecology, ed Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, p 82-92.
15. Belfort P Crescimento Intra-Uterino retardado . *J Bras Med* 46:124, 1984
16. Belizam JM, Villar J, Nardim JC, Malamud J., Vicuna LS: Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height *Am J Obstet Gynec* 131:634.1978
17. Bertini-Oliveira AM. Souza JB de, Santana RM. Moron AF, Guazelli MC, Camano L, Delascio D: Contribuição ao estudo da cardiocografia pre-natal, teste sem stress *J Bras Med* 5:150,1983
18. Bertini AM, Camano L: Tratamento "in utero do concepto com crescimento retardado *J*

Bras Med 56: 57,1989

19. Bertini AM, Goulart AL, Amed AM, Miyoshi MH, Lima F, Kantorowitz CH, Miyasaki CH, Camano L: Maternal causes of intrauterine growth retardation (IUGR): A five-years study Abstracts Book - Xllth European Congress of Perinatal Medicine. Lyon, 1990, p 11-4
 20. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S: Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations. Relationship with umbilical ve-nous blood gase measured at condocentesis Am J Obstet Gynec 162:115,1990.
 21. Bittar RE, Kahale S, Barros ACSD, Zugaib M: Hypertensive disorder in pregnancy and IU RG Clin Exper Hypert88: 201, 1989.
 22. Bittar RE, Zugaib M: Conduta no crescimento intra-uterino retardado. Femina 20: 51, 1992
 23. Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S, Robinson JS: Fetal respiratory movements. Electro-cortical and cardiovascular responses to hipoxaemina and hypercapnia in sheep J Physiol 234: 599, 1974.
 24. Bosley ARJ, Sibert JR, Newcombe RS: Effects of maternal smoking on fetal growth and nutri-tion Arch Dis Child 56: 727,1981
 25. Boulot P, Deschamps F, Lefort G, Sarda P, Mares P, Hedon B, Viala JL, Laffargue F: Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis: Technical aspects of 322 cases Prenat Diagn 10: 93, 1990.
 26. Bretles JP, Renaud R, Gandar R: A double blind investigation into the effects of ritodrine on uterine blood flow during the third trimester of pregnancy Am J Obstet Gynec 124: 164, 1975.
 27. Brown NA, Goulding EH, Fabros S: Ethanol embryo toxicity: Direct effect on mammalian embryos in vitro. Science 206: 573,1979.
 28. Bryce-Larke RP, Wheatley E, Saigal S: Con-genital cytomegalovirus infection in a urban Canadian community. J Infect Dis 142: 647, 1980.
 29. Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG, Pearson JF: Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height Brit Med J 285 846, 1982
 30. Campbell S: The assessment of fetal develop-ment by diagnostic ultrasound. Clin Perinatal 1: 507, 1974
 31. Campbell S: The detection of intrauretine growth retardation In: Sharp F, Fraser RB. Mil-ner RDG: Fetal Growth: Proceedings of the Tweentieth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ed Lon-don, RCOG, 1989 p 251-61.
 32. Campbell S, Dewhurst CJ: Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cepha-lometry Lancet 2: 1002,1971
 33. Campbell S, Pearcee JMF, Hacktt G. Cohen- OverbeekT, Hernández C: Qualitative assess-mentof uteroplacental blood flow: early screen ing test for high-risk pregnancies Obstet Gynec 68: 649, 1986.
 34. Campbell S, Thoms A: Ultrasound measure-ment of fetal head of abdomen circumference in the assessment of growth retardation. Br J Obstet Gynec84: 165, 1977
 35. Campbell S, Wilkin D: Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estima-tion of fetal weight Br J Obstet Gynec 82:689, 1975.
 36. Campbell S, Wladimiroff JW, Dewhurst CJ: The antenatal measurement f fetal urine pro-duction J Obstet Gynaec Br Commonw 80: 680, 1973.
 37. Chen AT. Falek A: Chromosome aberrations in full term low birth weight neonates Hum
-

-
- Genet 21: 13. 1974.
38. Chiswick M: Intrauterine growth retardation. *Br Med J* 291:845, 1985.
39. Ciari Jr C: Curva ponderal de gestantes normais *Folha Medica* 68:141,1974
40. Ciari Jr. S, Almeida PAM, Siqueira AAF Relac^{ao} entre o peso da crianga ao nascer, altura materna, idade gestacional e restrigao alimentar em gestantes normais *Rev Saude Publ SP* 9: 33, 1975.
41. Ciraru-Vigneron N, Rafowicz E, Lung RNT, Brunner C, Barrier J: Toxicomanie et grossesse *J Gynec Obstet Biol Reprod* 18: 637, 1989
42. Cnattingius S: Does age potentiate the smoking-related risk of fetal growth retardation? *Early Human Develop* 20: 203, 1989
43. Cnattingius S, Axelsoon O, Eklund G, Lindmark G: Smoking, maternal age and fetal growth. *Obstet Gynecol* 66: 449, 1985
44. Cooper LZ, Green RH, Krugman S: Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestation of rubella contracted in utero *Am J Dis Child* 110 416. 1965
45. Crawford MA Is there a common denominator between fetal growth retardation and cardio-vascular disease? *Acta Cardiol* 44 449,1989
46. Crowley P. O'Herlihy C, Boylan P: The values of ultrasound measurement of amniotic fluid . *BrJ Obstet Gynec* 91 444, 1984
47. CA Bouwmeester AM, Ashurst HM Does admission to hospital for bed rest prevent disease progression or improve fetal outcome in pregnancy complicated by non-proteinuric hypertension? *Br J Obstet Gynaec* 99: 13. 1992
48. Daffos F, Capella-Pavtovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynec* 153:655, 1985.
49. Daikoku MH, Johnson JW, Graf C: Patterns of intrauterine growth retardation *Obstet Gynec* 54: 211, 1979
50. Divon MY, Guidetti DA, Braverman JJ, Obrlander E, Langer O, Merkatz IR Intrauterine growth retardation - a prospective study of the diagnostic value of real-time sonography combined with umbilical artery flow velocimetry *Obstet Gynec* 72: 611, 1988
51. Dobbing J: The later development of the brain and its vulnerability. In Daves JA, Dobbing J *Scientific Foundations of Pediatrics* Ed. London. Heineman, 1974 P 565-73
52. Dreosti IE, Ballard FJ, Belling GB, Record IR, Mandel SJ, Hetzel BS: The effect of ethanol and acetaldehyde on DNA synthesis in grow-ing cells and on fetal development in the rat *Alcoholism* 5: 357,1981.
53. Eastman NJ, Jackson E: Weight relationships in pregnancy. I. The bearing of maternal weight gain and prepregnancy weight on birthweight in full term pregnancies *Obstet Gynecol Surv* 23: 1003, 1968
54. Economides DL, Nicolaidis KH: Possible therapeutic applications of cordocentesis *Am J Obstet Gynec* 163: 1366-7. 1990
55. Eiknes SH, Brubark AC, Ulstein MK: Measurement of human fetal blood flow *Br Med J* 2:283, 1980.
56. Elster AB: The effect of maternal age, parity and prenatal care on perinatal outcome in adolescent mothers. *Am J Obstet Gynec* 149 845, 1984.
-

-
57. Facchineni F, Borella P, Valentini M, Segre A, Battaglia C, Genazzani Ar: Intra-uterine growth retardation is associated with increased levels of magnesium in amniotic fluid *Eur J Obstet Reprod Biol* 32 227.1989
 58. Fancourt DE, Drumm JE Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method *Br Med J* 2 1450 1977
 59. Fitzgerald DE, Drumm JE Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method *Br Med J* 2:1450,1991
 60. Fox H: Placenta and umbilical cord: Ultrasonic demonstration of placental pathology: myth or reality? *Ultrasound Obstet Gynec* 1:19, 1991
 61. Gabbe SG: Intrauterine growth retardation. In: Gabbe SG, Niebyl Jr, Simpson JL: *Obstetrics Normal & Problem Pregnancies* 2 ed New York, 1991 P 923-8
 62. Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WN The clinical prediction of intrauterine growth retardation *Am J Obstet Gynec* 133 281 1979
 63. Gandy G, Jacobson W Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastic infant's birthweight *Arch Dis Child* 52 1 1977
 64. Gaucherand P, Rigot-Mignon I, Rudigoz RC Les antiprostaglandines en obstétrique *Rev Fr Gynec Obstet* 85 557 1990
 65. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PG Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance Pathological correlation *Br J Obstet Gynec* 92 31,1985
 66. Gill RW, Kossoff G, Warren PS, Garret WJ Umbilical venous flow in normal and complicated pregnancy. *Ultrasound Med Biol* 10 349 1984
 67. Goulart AL, Bertim AM, Almeida MFB, Taborda W, Grunzburg R, Nardoza L, Camano L, Kopelman Bl : Neonatal morbidity and mortality of small-for-gestational-age infants : A five-years study Abstracts Book XIIIth European Congress of Perinatal Medicine Lyon, 1990 P 11 4
 68. Grannum PAT, Bertkowitz RL, Hobbins JC The ultrasonic changes in maturing placenta and their relation of fetal pulmonary maturity *Am J Obstet Gynec* *Am J Obstet Gynec* 133 915, 1979.
 69. Gross TL, Sokol RJ, Wilson MV, Kunhert PM, Hirsch V: Amniotic fluid phosphatidylglycerol a potentially useful prediction of intrauterine growth retardation *Am J Obstet Gynec* 140 227, 1981
 70. Gruenwald P Chronic fetal distress and placental insufficiency *Bio Neonate* 5 215 1963
 71. Haddad AJ, Siegel SR: Maternal cocaine use during pregnancy: Effect on the newborn infant. *Pediatrics* 84: 205, 1989.
 72. Hadlock FP, Deter RI, Harrist RB, Roecker E, Park SK A date independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference . *A J R* 141: 979,1983
 73. Hanshaw JB: Herpes virus hominis infections in the fetus and the newborn. *Am J Dis Child* 126:546, 1973.
 74. Henderson GL, Patwardhan RV, McLeroy S: Inhibition of placental amino acid uptake in rates following acute and chronic ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 6: 495, 1982.
 75. Heinonen K, Matilainen T, Koski H, Launiala K: Intrauterine growth retardation (IUGR) in preterm infants. *J Perinat Med* 13: 171, 1985
 76. Heller L, Halberstadt E, Roemer E: Die intraamniotische Aminosäureinfusion. *Arch Gynaec* 214:327, 1972.
-

-
77. Hulka JF, Schaaf JT: Obstetrics in adolescents: a controlled study of deliveries by mothers 15 years of age and under. *Obstet Gynecol* 23: 678, 1964.
 78. Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, Little D, Rey E, Redman C: The value of doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting pre-eclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynec* 162: 110, 1990
 79. Johnson JWC, Richards DJ, Wagaman RA: The case for routine umbilical blood acid-basic studies at delivery *Am J Obstet Gynec* 162: 621. 1990.
 80. Jone KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP Pattern of malformation in the offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1: 1267, 1973.
 81. Julio H, Bazzo JMB: Placentografia ultrassônica. Estudo da textura placentaria *Rev Bras Ginecol Obstet* 5: 79, 1983.
 82. Julio H: Crescimento intra-uterino retardado In: Rocha DC, Prando A, Prando D, Cerri GG *Ultra-sonografia obstetrica*. 2 ed São Paulo, Sarvier, 1988, p 247-63
 83. Haplinski AK, Kurjak A: The treatment of growth retarded fetuses with haemodiasylate (Solcoseryl): ultrasonic control. In: Kurjak A Kossoff G. *Recent Advances in Ultrasound Diagnosis*. Ed Amsterdam, Excerpta Medica, 1984, p 174.
 84. Katz AL, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD: Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 18:192,1980.
 85. Kazzi AL: Detection of intrauterine growth retardation : A new use for sonographic placental grading. *Obstet Gynec* 62: 755, 1983.
 86. Kazzi NJ, Poland RL: Neonatal risks associated with intrauterine growth retardation. In: Gross TL, Sokol RJ: *Intrauterine Growth Retardation. A practical approach* Ed Chicago, Year Book Medical Publishers, 1989, p 25-33
 87. Kearney K, Vigneron N, Fnschman P, Johnson WCJ: Fetal weight estimation by ultrasonic measurement of abdominal circumference *Obstet Gynec* 51: 156, 1978
 88. Herzei AH, Brostrom K, Brogard HK: A prospective study on the incidence and significance of congenital cytomegalovirus infection *Acta Paediatr Scand* 68: 329, 1979
 89. Khong TY, Wolf F de, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and small-for-gestational-age infants. *BR J Obstet Gynec* 93 1049. 1986.
 90. Khoury MJ, Erickson D, Cordero JF, McCarthy BJ: Congenital malformation and intrauterine growth retardation: a population study *Pediatr* 82: 83, 1988
 91. Kirkinen P, Jouppila P, Herva R: Intrauterine growth and fetal abnormality *Acta Obstet Gynec Scand* 62:43, 1983
 92. Kirkinen P, Muller R, Huch R, Huch A: Blood flow velocity waveforms in human fetal intracranial arteries. *Obstet Gynec* 70:617,1987.
 93. Knox JE Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 21: 352, 1978.
 94. Kolski R, Mane-Garzön F, Seuanes H; Estudio de 56 casos de anencefalia en el Uruguay *Arch Paediatr Uruguay* 48 209,1977
 95. Koops PL, Morgan LJ, Battaglia FC: Neonatal mortality risk in relation birthweight and gestational age update *J Paediatr* 101 969,1982
 96. Labarrere C. Althabe O: Chronic villitis of unknown etiology and maternal arterial lesions
-

-
- in pre-adamptx: Eur J Obstet Reprod Biol 20:1, 1985
97. Lawton FG, Mason GC, Kelly KA, Tamsay I, Morewood GA: Poor maternal weight gain between 28 and 32 weeks gestational may pre-dict small-for-gestational-age infants. Br J Obstet Gynec 95: 884,1988.
98. Levy RJ, Rosenthal A, Fyler DC: Birth weight of infants with congenital heart disease Am J Dis Child 132: 249,1978.
99. Lima Gr, Segre C, Meló E, Okamura N, Donato SB: Curva de crescimento fetal: Relação entre o peso ao nascer e idade da gravidez J Bras Ginec 84: 9,1977.
100. Lin CC, Evans MI: Intra-Uterine Growth Retardation: Pathophysiology and Clinical Management. Ed New York, Mc Graw Hill Book Company, 1984, p 10-39
101. LinCC, Lindheimer MD, River P, MoawadAH: Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynec 142:255,1982
102. Long PA, Abel DA, beischer NA: Fetal growth retardation and pre-eclampsia Br J Obstet Gynaec 87: 13, 1980
103. Low JA, Galbraith RS: Pregnancy characteristics of intrauterine growth retardation Obstet Gynec 44: 122, 1974.
104. Lunell NO, Nylund LE, Lewander R, Sarby B, Thornstom S: Utero-placental blood flow in pre-eclampsia measurements with indium- 113m and a computer-linked gamma camera Clin Exper Hypert B1: 105, 1981
105. Manning FA, BaskettTF, Morrison I, Lange IF; Fetal Biophysical profile scoring : a prospective study in 1.184 high-risk patients. Am J Obstet Gynec 140: 289, 1981a.
106. Manning FA, Hill IM, Platt LD: Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound in detection of intrauterine growth retardation Am J Obstet Gynec 139: 254,1981b.
107. Manzanilla SR, Suárez CM: Alimentation fetal oral intrauterine. Rev Med Isst 4: 625, 1969
108. Martin RW, McColgin SG: Evaluations of fetal oral intrauterine. Rev Med Isst 4: 625.1969.
109. Matheus M, Sala MA: Curva de crescimento ponderal fetal Obstet Gynec Lat Amer 36:1, 1978.
110. MatheusM,SalaMA:Padrones de crecimiento intrauterino: influencia de fatores étnicos Obstet Gynec Lat Amer 37: 21, 1979
111. Matheus L, Nobile L: Retardo de Crescimento Intra-Uterino. Pediatr Mod 19: 353,1984
112. McBurney RD: The undernourished full term infant: cases reports. Western J Surg 55:363, 1947
113. Meberg A, Marstein S: Smoking during pregnancy-effects on fetal thyroid function Acta Paediatr Scand 75: 762, 1986
114. Miller HC: Prenatal factors affecting intrauterine growth retardation Clin Perinatol 12: 307, 1985.
115. Muller HC: A model for studying the pathogenesis and incidence of low birth-weight infants Am J Obstet Gynec 137: 323, 1983
116. Montenegro CAB, Amin Jr J, Lim MLA, Reis LMD: A placenta sonoluscente (Grau III): sinal de insuficiencia placentária Relato de um caso. J Brs Ginec 94: 341, 1984a
117. Montenegro CAB, Amin Jr J, Almeida ML, Lima JR, Rezende J: Crescimento intra-uterino retardado - Importância da doppler fluxometria J Bras Ginec 97: 65, 1987
118. Montenegro CAB. Lima MLA, Santos PRF, Amin Jr J, Lima JR, Rezende J: Oligoidramnia
-

- diagnóstico ultra-sonográfico R Bras Gynec 94: 19, 1984b
119. Mukherjee AB, Hodger GB Maternal ethanol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys Science 218: 700, 1982
120. Murooka H, Araki T, Shigeta H: New trials of treatment for prevention of SFD In: Paper present at the Asia-Oceania Congress of Perinatology Singapore, November 25-28th, 1979.
121. Naeye RL: Weight gain and outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynec 135: 3, 1979.
122. Nelson LH, Bensen J, Burton DK: Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein Am J Obstet Gynec 157 572, 1987.
123. Newnham JP, Patterson RL, James IR, Diepeveen BA, Ried SE: An evaluation of the efficacy of doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy Am J Obstet Gynec 162: 403, 1990
124. Nageone M, Bertucci L, Towers CV, Lagrew DL, Modanlou H: Prophylactic Amniomfusion in Pregnancies Complicated by Oligohydramnios: A Prospective Study. Obstet Gynec 77: 677, 1991.
125. Nicolaides KH: Cordocentesis. Clin Obstet Gynec 31: 123, 1988
126. Nicolaides KH, Campbell S, Bradley RJ, Bilardo CM, Soothill OW, Gibb D: Maternal oxygen therapy for intrauterine growth retardation. Lancet 1:942, 1987
127. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S: Ultrasound-guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal wellbeing. Lancet 1: 1065, 1986
128. Olegard R, Sabel KG, Aronsson M: Effects of the child of alcohol abuse during pregnancy Acta paediatr Scand 275: 112, 1979
129. Oliva Rodrigues JA, Farnot Cardoso U, Pommier Gomez M, Valdés Vivo P: Evaluación de un sistema de puntuación del riesgo durante la atención prenatal. GynecObstet Méx 39:85 1976.
130. Onellette EM, Rosett HL, Rosman NP: Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. N Engl J Med 297 528, 1977
131. Ounsted M, Moar V, Scott WA: Perinatal morbidity and mortality in small-for-date babies The relative importance of some maternal factors. Early Hum Dev 5: 367, 1981.
132. Oyarzun E: Manejo clínico del retardo de crecimiento intrauterino Bol Esc Med 17:34. 1987.
133. Pass RF, Stagno S, Myers GL: Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of long-term longitudinal follow-up. Pediatrics 66: 758, 1980
134. Pearce JM: Effects of Allylestrenol on deteriorating utero-placental circulation. Lancet 2 1252, 1988
135. Pearce JM, Chamberlain GVP: Ultrasonically guided percutaneous umbilical blood sampling in the management of intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynec 94: 318, 1987
136. Pedersen J, Molsted-Pedersen L: Early fetal growth delay detect by ultrasound marks increased risk of congenital malformation in diabetic pregnancy. Br Med J 283: 269, 1981
137. Perim SMC, Amim Jr J, Lima MLA, Fonseca ALA, Chaves Setto H, Montenegro CAB Avaliação de métodos ultra-sonográficos para o diagnóstico do crescimento intra uterino retardado Rev. Latin. Perinat. 13, 1, 1993
138. Persson PH, Marsal K: Monitoring of fetuses with retarded BCP growth Acta Obstet Gynec Scand 78: 49, 1978

-
139. Persson B, Stangenberg N, Lunnell NO: Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height *Br J Obstet Gynec* 93: 206, 1986.
 140. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV: Amniotic fluid index measurements during pregnancy *J Reprod Med* 32: 601, 1987
 141. Quaranta P, Currel R, Redman CWG, Robinson JS: Perinatal of small-for-dates infants by measurement of symphysial-fundal height *Br J Obstet Gynec* 88: 115, 1981
 142. Queenan JT: Retardo do crescimento intrauterino. In: Queenan JT *Gravidez de Alto Risco* Ed São Paulo. Manóle 1987 P 495- 509.
 143. Queenan JT, O'Brien GD, Campbell S: Ultra sound measurement of fetal limb bones *Am J Obstet Gynec* 138: 297, 1980
 144. Queenan JT, Kubarych FS, Cook NL, Andreason DG, Griffin PL: Diagnosis ultra-sound for detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynec* 124 871, 1976
 145. Rabinowitz R, Rosen D, Rosen M, Peters M, Nicolaidis K, Campbell S: Fetal urine production is normal and hypoxaemic fetuses *Ultrasound Obstet Gynec* 1: 67, 1991
 146. Raman L, Rad VA, Kumar S: Influence of maternal levels of blood glucose on fetal outcome. *Int J Gynec Obstet* 20: 363, 1982
 147. Ramos JLA: Avaliação do CIUR por medidas antropométricas do recém-nascido São Paulo 1983 (tese-Doutorado - Universidade de São Paulo).
 148. Raticliffe SG: The effect of chromosome abnormalities on human growth *Br Med Bull* 37 285, 1981
 149. Reinhardt MC, Marti HR: Haematological data of African newborns and their mothers in Abidjan *Helv Paediatr Acta* 33 85, 1978
 150. Reisman LE: Chromosome abnormalities and intrauterine growthretardation *Paediatr Clin North Am* 17:101.1970
 151. Renaud R, Vincendon G, Boog G: Injections intra-amniotiques d'acides amines dans les cas de malnutrition foetale. Premiers resultats *Eur J Gynec Obstet Biol Reprod* 1/3: 231, 1972.
 152. Rickering RM: Risks of preterm delivery and small-for-gestational age infants following abortion: a population study *Br J Obstet Gynaec* 92: 1106, 1985.
 153. Ritchie JWK, Lakhani K: Fetal breathing movements and maternal hyperoxia *Br J Obstet Gynaec* 87: 1084, 1980.
 154. Robertson WB, Brosens I, Dixon G: Uteroplacental vascular pathology *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 5: 47, 1975
 155. Rosaty P, Noia G, Conte M, Santis M, Mancuso S: Drug abuse in pregnancy: fetal growth and malformations *Panminerva Med* 31: 7 1, 1989
 156. Rosetti HL, Weiner L, Lee A: Patterns of alcohol consumption and fetal development *Obstet Gynec* 61: 539, 1983
 157. Rosso P: Nutrition during pregnancy myths and realities *Curr Concepts Nutr* 13 47. 1984
 158. Rosso P, Winick M: Intrauterine growth retardation A new systematic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition *J Perinat Med* 2: 147, 1974
 159. Saling E, Dudenhausen JW, Kynast G: Basic investigations about intramniotic compensatory nutrition of the malnourished fetus. In: Persianinov LS, Chervakova TV. *Prest: Recent progress in Obstetrics and Gynecology* Ed Amsterdam. Excerpta Medica, 1973, P 227 38
 160. Sass N, Alencar Jr CA, Santos JFK, Bertini AM, Camano L : Crescimento intra-uterino
-

-
- retardado idiopático *Femina* 18: 18, 1990
161. Sakol RJ, Miller SI, Reed S: Alcohol abuse during pregnancy: an epidemiologic study. *Alcoholism Clin Exp Res* 4:135, 1980
162. Schulman H, Fleischer A, Stern W, Farmakidis G, Jagani N, Blattner P: Umbilical velocity waverations in human pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 148: 985,1984
163. Schweitzer JL: Infection of neonates and infants with the hepatitis B virus. *Prog Med Virol* 20: 27, 1975
164. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC : An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultra sound. *Am J Obstet Gynec* 142: 47,1982
165. Sherer DM, Abramowicz JS: Possible therapeutic applications of cordo-centesis *Am J Obstet Gynec* 163: 1366, 1990
166. Simpson JW: A preliminary report on cigarette smoking and incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynec* 73: 808,1957
167. Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC: Responsibility of the obstetrician to the fetus II. Influence of pre-pregnancy and pregnancy weight gain on birth weight *Obstet Gynec* 45 481, 1975
168. Souza LMS de, Pranzetti SM, Schellini S, Trindade CEP: Toxoplasmose congênita: análise de 9 casos do berçário do hospital das clínicas de medicina de Botucatu *Rev Paul Pediatr* 1 27, 1983
169. Skajaeraasen J: Amniotic fluid phospholipid concentrations in pregnancies with intrauterine growth retardation of the fetus *Acta Obstet Gynec Escand* 58: 191, 1977
170. Smith DW: Growth deficiency dysmorphic syndrome *Postgrad Med J* 54:147,1978
171. Snidvongs W, Witoonpanich P, Charoenvidhya D, Tannirandorn Y, Bhongsvej S, Thaitumyanond P, Wiswasukmongkol D: Intrauterine growth retardation Incidence, screening, results, pregnancy outcome *J Med Assoc Thai* 72: 387,1989
172. Snyder AK, Singh SP, Pullen GL: Ethanol induced intrauterine growth retardation correlation with placental glucose transfer *Alcoholism* 10:167, 1986
173. Spellacy W, Mahan C, Cruz A: The adolescent's first pregnancy: a controlled study *South Med J* 71: 768, 1978.
174. Spiers PS: Does growth retardation predispose the fetus to congenital malformations? *Lancet* 1:312, 1982
175. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES: Congenital cytomegalovirus infection *M Engl J Med* 226 1254, 1977
176. Starfield B, Shapird S, McCormick M, Brass D. Mortality and morbidity in infants with intrauterine growth retardation *J Pediatr* 101: 978, 1983
177. Stewart A : Fetal growth : mortality and morbidity. En: Sharp F, Fraser RB, Milner RDG: *Fetal Growth: Proceedings of the 20th Study Group of the Royal College of Obstetncians and Gynecologist*. Ed London, RCOG. 1989 P 403-12.
178. Tabakoff B, Hoffman PL: Development of functional dependence of ethanol in dopaminergic systems. *J Pharmacol Exp Ther* 208: 216. 1979.
179. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC: Mortality morbidity and outcome of the small-for-gestational-age infant. *Semin Perinatol* 12:84.1988.
180. Tejani NA: Recurrence of intrauterine growth retardation *Obstet Gynec* 20: 943, 1976.
-

-
181. Tejani N, Mann LI: Diagnosis and management of the small-for-gestational age fetus
Clin Obstet Gynec 20: 943,1976
 182. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Horvenranta H, Erkkola R: Fetal and neonatal mortality of small-for-gestational-age infants. *Eur J Pediatr* 147:613, 1988
 183. Uchiyama M: Repercussões obstétricas e perinatais da obesidade pre-gestacional e do aumento excessivo de peso na gravidez. São Paulo, 1990, (Tese-Doutorado-Escola Paulista de Medicina).
 184. Usher RH: Clinical and therapeutic aspects of fetal malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 17 169, 1 970.
 185. Usher R, McLean F: Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level *J Pediatr* 74: 901, 1969
 186. Uzan S, Beaufile M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J: Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of Epreda trial. *Lancet* 337: 1427,1991.
 187. Varma TR: Maternal weight and weight gain in pregnancy and obstetric outcome. *Int J Gynec Obstet* 22:161, 1984
 188. Varner MW, Galask RP: Infections causes fetal growth retardation . In: Lim CC, Evans MI: Intrauterine growth retardation Ed New York McGraw, Hill Book Company, 1984 P 40-5
 189. Wald N, Cuckle H, Stirrat GM: Maternal serum- alpha-fetoprotein and low-birth-weight *Lancet* 2: 168, 1977.
 190. Warkany JB, Monroe B, Sutherland BS: Intra-uterine growth retardation *Am J Dis Child* 102 249, 1961.
 191. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC: The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynec* 128:881, 1977.
 192. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman, HJ, Cliver SP: Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factor in an indigent population *Am J Obstet Gynec* 162: 213, 1990.
 193. Winick M: Cellular growth in intrauterine malnutrition. *Pediatr Clin North Am* 17: 69, 1970
 194. Winick M, Brasel JA: Effects of prenatal nutrition upon pregnancy risk. *Clin Obstet Gynec* 16: 1, 1973
 195. Wladimiroff JW, Campbell S: Fetal urine production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1: 151, 1974
 196. Wladimiroff JW, Wijngaard JAGW, Degani S, Noordam MJ, Eick J, Tongue HM: Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity wave-forms in normal and growth-retarded pregnancies *Obstet Gynec* 69: 705,1987.
 197. Wolf F de, Brosens I, Renaer M: Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynec* 87 678, 1980
 198. Wolfe HM, Gross TM: Increased risk to the growth retarded fetus In: Gross TM. Sokol RJ: Intrauterine growth retardation. Ed Chicago, year Book Medical Publisher, 1989, p 11-24
-

PARAMETROS INMUNOLÓGICOS COMO FACTORES DE RIESGO DEL RECIÉN NACIDO, LA HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y EL BAJO PESO AL NACER

Dra. Lay Salazar Torres¹
Quim. Tahiry Hernandez²
Biol. Leticia Bequer³

1 Médica. Especialista en Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

2 Química. Universidad de Villa Clara

3 Bióloga. Universidad de Villa Clara

Cuba

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una situación fisiológica en el que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno como la unidad feto-placentaria. Resultado de estas modificaciones hormonales, metabólicas, inmunológicas y otras, es que durante la gestación pueden agravarse algunas afecciones previas, se facilita el inicio de otras o aparecen situaciones que son propias del embarazo, tal es el caso de los trastornos hipertensivos del embarazo (1).

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pre términos y bajo peso al nacer en la que el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control (2,3). Es una de las complicaciones médicas más frecuentes que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materna-fetal y la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones (1,4,5). Atendiendo a la clasificación de Hughes (4) con pequeñas modificaciones, la cual es la más aplicada en nuestro país (5), la consideración más importante en la clasificación de estos trastornos en los cuales la presión arterial se eleva normalmente es la identificación de una nefasta enfermedad peculiar del embarazo: la preeclampsia (1,2,5).

La preeclampsia es una enfermedad sistémica, que se diagnostica a partir de la semana 20 de gestación. Cuando se acompaña de convulsiones se denomina eclampsia. La aparición de preeclampsia durante el embarazo provoca un aumento en la morbilidad y mortalidad perinatal, y se asocia con una mayor incidencia de sufrimiento fetal intraparto, apgar bajo, crecimiento intrauterino retardado y prematuridad, por tanto, ensombrece el buen estado de la madre y el feto (5,6).

En la etiología de la preeclampsia-eclampsia se plantean varias teorías. Algunas de las más difundidas son el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, el papel del óxido nítrico, la susceptibilidad genética, causas inmunológicas, alteración en la reactividad vascular y el riego

sanguíneo, disminución del volumen vascular y la filtración glomerular, entre otras. La inmunología participa muy probablemente en la alteración de la implantación placentaria y en la alteración de los factores circulantes con capacidad de hiperactivar el endotelio (1,5).

La preeclampsia constituye la mayor causa de mortalidad materna en los países desarrollados, así como de morbilidad gestacional a corto y largo plazo, de muerte perinatal, parto pretérmino y retardo del crecimiento intrauterino. Es una enfermedad compleja, en la cual la manifestación individual de la enfermedad depende de la interacción entre varios genes maternos con el genotipo fetal y con factores medioambientales. Se han descrito muchos factores de riesgo de preeclampsia (7).

El recién nacido de bajo peso (RNBP) es el niño que nace con cifras inferiores a los 2500g, y esta es una de las causas principales de la mortalidad infantil y perinatal. El peso al nacer es, sin dudas, el determinante más importante de las posibilidades de un recién nacido (RN) de experimentar un crecimiento y desarrollo satisfactorio, por eso actualmente la tasa de RNBP se considera como un indicador general de salud. El bajo peso al nacer es, en todo el mundo y en todos los grupos de población, el factor individual más importante que determina las probabilidades del recién nacido de sobrevivir y tener un crecimiento y desarrollo sanos (8,9).

Se calcula que en el mundo nacen al año alrededor de 20 millones de niños con peso menor de 2500g (10 a 20 % de los RN vivos), de los cuales un 40 a 70% son prematuros. En muchos casos, el tratamiento de ellos requiere de hospitalización prolongada y costosa, a lo que se debe agregar que un porcentaje puede quedar con secuelas neurológicas, inmunológicas y de otro tipo, especialmente si no han tenido un adecuado cuidado (2, 3, 6,9).

Su importancia no sólo radica en lo que significa para la morbilidad y la mortalidad infantil sino que estos niños tienen habitualmente múltiples problemas posteriores, tanto en el período perinatal, como en la niñez y aún en la edad adulta, entre estos problemas se encuentra la mala adaptación al medio ambiente, así como diferentes impedimentos físicos y mentales que se hacen evidentes al llegar a la edad escolar. Este problema constituye una preocupación mundial, y es más frecuente en los países subdesarrollados (1,5, 8-10).

En el año 2011, en el hospital provincial de Villa Clara, de un total de 5 606 nacidos vivos, 82 fueron productos de madres con hipertensión inducida por el embarazo. De ese total de nacidos vivos, 343 fueron bajo peso al nacer y de ellos se infectaron 103 para un índice de 6.2. En el 2012 de un total de 5 275 nacidos vivos, se infectaron 43 y de ese total de nacidos vivos 297 fueron bajo peso al nacer. En el 2013 tuvimos 5 355 nacidos vivos, se infectaron 29 y del total de nacimientos 276 fueron BP al nacer.

Los RNBP son más susceptibles a las infecciones y más vulnerables ante diversas afecciones perinatales, lo que se relaciona con su estado inmunológico, nutricional, metabólico, entre otros factores (9). Existe el consenso de que el bajo peso (BP) o la restricción del crecimiento fetal durante la gestación son complicaciones del embarazo que pueden conllevar a severas conse-

cuencias no solo en los neonatos sino también familiares, sociales, asistenciales y económicas (1,4-6,10,11).

La asociación entre la hipertensión materna y sepsis neonatal ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en el RN de madres hipertensas (11,12). Detectar tempranamente durante el embarazo los factores de riesgo de PE tiene gran importancia, ya que esto permitirá diagnosticarla de forma precoz y, en algunos casos, hasta prevenirla y actuar sobre ellos, evitando así todo el malestar que puede causar esta enfermedad en la madre, su producto y el personal de salud que los atiende(7).

Considerando el impacto que esto tiene en la mortalidad y morbilidad de la infancia, este debe ser reconocido como un problema de salud pública de primera magnitud, en el cual se deben invertir recursos para prevención primaria y secundaria y en centros capacitados para su tratamiento. Actualmente se considera una prioridad para el Programa de Atención Materno Infantil la prevención, diagnóstico precoz, control, seguimiento y tratamiento oportuno de la hipertensión en el embarazo por sus complicaciones para la madre, el feto y el neonato.

Ante la necesidad de conocer los factores de riesgo que pueden anticipar el surgimiento de la hipertensión inducida por el embarazo, identificar la relación entre el antecedente materno de preeclampsia y el bajo peso al nacer, y el comportamiento de parámetros inmunológicos en recién nacidos bajo peso al nacer de madres hipertensas y no hipertensas, nos propusimos relacionar algunos factores de riesgo para esta enfermedad, establecer la relación entre las variables maternas: edad, paridad, la edad gestacional al parto y su modo de terminación, y determinar si los niveles de inmunoglobulinas M, G y A, así como las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento en sangre de cordón umbilical en recién nacidos bajo peso nacidos de madres con hipertensión durante el embarazo, difieren de los controles sin hipertensión materna. Con la intención de ampliar nuestros conocimientos sobre la etiología de esta enfermedad y para poder efectuar acciones de salud y contribuir a elevar los niveles alcanzados por Cuba en los principales indicadores de salud, se realizó esta investigación, dada las expectativas y proyecciones de la provincia, prevenir la prematurez y del bajo peso de nacimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló una investigación analítica prospectiva de casos y controles en niños con bajo peso al nacer, en el Laboratorio de Investigación Diagnóstico Molecular de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de Villa Clara.

De un universo de 5 275 nacidos vivos en el Hospital Universitario Gineco-Obstétrico “Mariana Grajales”, de Santa Clara en el año 2012; 297 fueron bajo peso al nacer para un 5,63%. A través de un muestreo intencional, se escogió un grupo caso de 30 recién nacidos de madres hipertensas que representa el 10% de los nacidos bajo peso y un grupo control, escogido al azar, conformados por igual número de recién nacidos de madres no hipertensas, (con momentos de nacimientos cercanos a los pertenecientes al grupo caso). En ambos grupos se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos. En el total de recién nacidos bajo peso

estudiados, de ambos sexos (28 femeninos y 32 masculinos), se utilizó como muestra para las cuantificaciones el suero obtenido de sangre del cordón umbilical.

Criterios de inclusión:

-Recién nacidos con bajo peso al nacer, considerándose bajo peso <2,500g y muy bajo peso <1.500g.

-Tras la información acerca de la importancia de la investigación, las madres accedieron a donar la sangre del cordón umbilical y lo confirmaron por escrito (consentimiento informado).

Criterios de exclusión:

-Hijos de madres seropositivas al VIH o Hepatitis B.

-Hijos de madres fumadoras o alcohólicas.

-Hijos de madres con estrés crónico.

-Hijos de madres con malnutrición por defecto o por exceso.

-Hijos de madres con escasa ingesta de calcio previa y durante la gestación, hipomagnesemia o deficiencias de zinc y selenio.

-Hijos de madres con hipertensión crónica, cardiopatías, diabetes, así como cualquier otra enfermedad crónica no trasmisible.

-Recién nacidos productos de embarazos múltiples.

-Recién nacidos con malformaciones congénitas.

-Recién nacidos con signos clínicos de sepsis o con cualquier proceso infeccioso agudo.

-Muestras en las que se constató la presencia de interferentes analíticos potenciales tales como suero icterico, turbidez, lipemia y hemólisis.

Quedando conformado dos grupos:

Grupo caso (30 muestras): recién nacidos bajo peso de madres hipertensas (16 femeninos y 14 masculinos; de ellos 6 nacimientos a término, 24 pre términos y ninguno pos término).

Grupo control (30 muestras): recién nacidos bajo peso de madres no hipertensas (12 femeninos y 18 masculinos; de ellos 20 nacimientos a término, 10 pre términos y ninguno pos término).

Se realizó una revisión detallada de la historia clínica de la madre y del recién nacido que incluyó: Antecedentes patológicos familiares, edad materna, antecedentes obstétricos desfavorables: período intergenésico corto, bajo peso en embarazos anteriores, mortinato o mortineonato anterior, hipertensión arterial crónica o hipertensión gestacional anterior, embarazo múltiple.

Antecedentes patológicos personales, evolución del embarazo actual, presencia de patologías asociadas a la gestación: anemia, hipertensión arterial, infección cérvicovaginal, infección urinaria, asma bronquial, diabetes mellitus; y patologías propias del embarazo (retardo del crecimiento fetal, rotura prematura de membranas, embarazo múltiple, hipertensión gestacional, placenta previa, diabetes gestacional), evolución del embarazo, datos del parto y del recién nacido (peso, talla, CC, CT, color de la piel, complicaciones, aplicación de técnicas invasivas, estudios complementarios (leucogramas, glucemias, hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, Rx de tórax, etc.), uso de antibióticos y estadía hospitalaria. Los hallazgos en las historias clínicas se resumieron en un modelo diseñado para este fin (recolección de datos).

Se consideró hipertensión arterial inducida por el embarazo a la presencia de niveles iguales o mayores de 140/90 mmHg luego de las 20 semanas de gestación, en no menos de dos oportunidades. Preeclampsia fue considerada cuando a esos altos valores tensionales se agregaba proteinuria persistente (0,3 g/l en orina de 24 h) y eclampsia si, a los hallazgos anteriores, se sumaba la presencia de convulsiones.

Otras variables analizadas:

Las edades maternas se dividieron en: menores de 20 años, de 20 a 34 años y 35 años o más.

Edad gestacional en el momento del parto: < de 37 semanas y de 37 a 42 semanas.

Según el tiempo de terminación del embarazo los recién nacidos se dividieron en: a término ≥ 37 semanas, pre-término <37 semanas y post-término más de 42 semanas

Peso al nacer: < 1.500 g: muy bajo peso, <2.500 g: bajo peso

Modo de nacimiento: eutócico o distócico por cesárea

La cuantificación de las inmunoglobulinas IgM (13), IgG (14) e IgA (15) y de las proteínas C3 (16) y C4 (17) del Complemento, se efectuó a partir de suero en el analizador de química clínica Hitachi del Laboratorio Clínico del Hospital “Arnaldo Milián Castro” con reactivos de calidad analítica procedentes de la firma Futura System S.r.l - ITALY. En la determinación de los cinco parámetros se utilizó un método turbidimétrico cuantitativo que tiene como principio la aglutinación que ocurre cuando se mezcla el antisuero con las muestras que contienen la proteína objeto de estudio. La aglutinación causa una turbiedad cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de dicho parámetro. Como control se empleó el reactivo IMT CONTROL específico para tales determinaciones.

La investigación fue diseñada teniendo en cuenta las normas éticas para la investigación científica en muestras de origen humano, y considerando las particularidades de las investigaciones con embarazadas y recién nacidos (18); se guardó la confidencialidad requerida, utilizando los datos para los propósitos descritos; el protocolo y consentimiento informado para el estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la Institución. A las madres que participaron se les explicó el protocolo y los objetivos del estudio, y se les proporcionó un modelo de consentimiento informado acerca del uso que se daría a su muestra sanguínea.

Procesamiento y análisis de datos:

Con toda la información recogida se creó una base de datos para el procesamiento automatizado y análisis de datos. Se determinaron los estadísticos descriptivos para cada variable y mediante chi cuadrado se asociaron las mismas, y los resultados se expresaron en valores absolutos y por cientos, para las variables cualitativas. Para el análisis de los parámetros inmunológicos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows, determinándose mediante la estadística descriptiva la media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se aplicó el test de Shapiro Wilk para conocer la normalidad de los datos, como no seguían una distribución gaussiana ($p < 0,05$) se aplicaron pruebas no paramétricas, específicamente el test de Mann-whitney, para la comparación entre grupos. La significación se consideró para valores de p menores de 0,05.

RESULTADOS

En los datos recogidos de cada una de las muestras se observa que en el grupo caso, correspondiente a los 30 recién nacidos bajo peso de madres hipertensas, las edades maternas estuvieron entre 18 y 36 años, de ellas 4 fueron menores de 20 años, 21 mujeres entre 20 y 34 años y 5 dentro del grupo de: mayores o iguales a 35. En cuanto a la edad gestacional en el momento del parto encontramos 6 nacimientos a término, 24 pre términos y ninguno pos término. Encontramos en este primer grupo que 24 féminas eran nulíparas y el resto múltipara; y de los 30 nacimientos 26 fueron por cesárea y 4 eutócicos. El sufrimiento fetal se manifestó en 3 neonatos. Nació un solo bebé con un peso inferior a 1500g, en este caso pesó 850g. El tiempo de rotura de membrana fue mayor de 12 horas en dos casos. En cuanto al uso de antibióticos en los RNBP de madres hipertensas encontramos que 8 recién nacidos usaron antibióticos y se le realizaron dos o más hemocultivos; de ellos en cinco casos se usaron tres o más antibióticos y en tres de ellos se emplearon siete tipos de antibióticos. La estadía hospitalaria en este grupo fue superior a quince días en 15 pacientes.

En el grupo control, los recién nacidos bajo peso de madres no hipertensas, las edades maternas estuvieron entre 15 y 44, de ellas 4 tenían menos de 20 años y 2 fueron mayores o iguales a 35. En cuanto a la edad gestacional en el momento del parto encontramos 20 nacimientos a término, 10 pre términos y ninguno pos término. Encontramos en este grupo que 9 féminas eran nulíparas y 21 múltipara; y de los 30 nacimientos 3 fueron por cesárea y el resto eutócicos. En cuanto al sufrimiento fetal no se declaró en ningún neonato. Nació un solo bebé con un peso inferior a 1500g, con un peso de 1300g. El tiempo de rotura de membrana fue mayor de 12 horas en 3 casos. En cuanto al uso de antibióticos en los RNBP de madres no hipertensas encontramos que 5 recién nacidos usaron antibióticos y se le realizaron uno o más hemocultivos. La estadía hospitalaria en este grupo fue superior a quince días en 5 pacientes.

Al comparar las variables se observa un ligero aumento en los valores de IgG e IgM en los recién nacidos bajo peso de madres hipertensas. Los niveles de las proteínas C3 y C4 del complemento en RBP de madres hipertensas y normotensas reflejan una ligera disminución de C3 y un discreto aumento de C4 en el primer grupo.

Los valores de las inmunoglobulinas M, G y A, y las proteínas C3 y C4 del complemento en ninguno de los grupos difiere de los valores normales referidos (sujetos sanos) en el juego de reactivos utilizado para las determinaciones. No se encontraron diferencias significativas al comparar estadísticamente las medianas de los parámetros inmunológicos estudiados entre los grupos de recién nacidos (Mann-whitney, $p > 0,05$)

DISCUSIÓN

La hipertensión durante el embarazo es la complicación médica más común de la gestación (7-10%). Esta condición fisiológica de poco tiempo de evolución presenta particularidades en dependencia de si se trata de hipertensión crónica o hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia-eclampsia) y que hay que considerar a dos pacientes simultáneamente: la madre y su futuro hijo. Por lo tanto es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la

hipertensión en la mujer no embarazada (19).

Los factores de riesgo de preeclampsia han sido clasificados o divididos de diferente manera por varios autores. Una clasificación actualizada los divide en maternos (preconcepcionales y relacionados con la gestación en curso) y medioambientales. Dentro de los maternos preconcepcionales están: edad materna menor de 20 y mayor de 35 años, raza negra, historia personal de preeclampsia (en embarazos anteriores), presencia de algunas enfermedades crónicas: hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, enfermedad renal, neurofibromatosis, síndrome antifosfolípido primario (anticuerpos antifosfolípidos) y otras enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido secundario), trombofilias y dislipidemia. Relacionados con la gestación en curso: primigravidez o embarazo de un nuevo compañero sexual, sobredistensión uterina (embarazo gemelar y polihidramnios), embarazo molar en nulípara. Dentro de los ambientales están: malnutrición por defecto o por exceso, escasa ingesta de calcio previa y durante la gestación, hipomagnesemia, deficiencias de zinc y selenio, alcoholismo durante el embarazo, bajo nivel socioeconómico, cuidados prenatales deficientes, estrés crónico (7).

Existe un consenso de que uno de los principales trastornos que produce la hipertensión materna es una mayor frecuencia de prematuridad y, por lo tanto, una elevada incidencia de neonatos de bajo peso (BP) y de muy BP al nacer; probablemente causado por una disminución del flujo útero placentario que puede afectar al crecimiento fetal, y en esta entidad el feto puede ser afectado por la enfermedad per se como por los medicamentos que pudieran usarse para lograr su control adecuado (19,20). Asimismo, es bien conocido el hecho de que la hipertensión materna retrasa el crecimiento fetal y, por lo tanto, la incidencia de neonatos pequeños para la edad gestacional es mayor que en la población general, por tanto es un importante factor de riesgo para la obtención de un BP al nacer, cuya morbilidad es mayor que en los de peso normal (10-12). Este aspecto podría tener implicaciones en el futuro desarrollo de los niños afectados, al incrementar diversos trastornos en la niñez, también en la vida adulta, ya que hay fuertes evidencias de que el BP al nacer se relaciona con una incidencia de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el adulto (21-24).

En las mujeres jóvenes (menores de 20 años) se plantean teorías hereditarias e inmunológicas del desarrollo de la hipertensión en el embarazo, que se interpreta fundamentalmente por una mayor resistencia del músculo uterino y una deficiente adaptación del árbol vascular a las necesidades que impone la gestación (12,21-24). En el presente trabajo las edades maternas predominaron entre 20 y 34 años en correspondencia con los años de reproducción ideales y por lo tanto donde ocurren el mayor número de partos (23).

Una gran cantidad de autores plantean que en las embarazadas que transcurren en los extremos de la edad reproductiva, aumenta la frecuencia de bajo peso al nacer. Varios estudios encontraron un predominio en madres menores de 20 años y otros presentaron un índice de bajo peso mayor en las edades mayores a 35 años (21,22). La bibliografía revisada indica que los riesgos de salud de la madre y del hijo aumentan cuando la primera es una adolescente o tiene más de

35 años, debido a que las condiciones biopsicosociales existentes repercuten en mayor cuantía y existe una incidencia más alta de gestosis, pseudogestosis e intervenciones obstétricas. Al mismo tiempo a las adolescentes se les asocia su inmadurez biológica-emocional que determina que sus órganos reproductores no hayan llegado todavía a su pleno crecimiento y maduración (21-25).

Por otra parte, las madres añosas reportan nacimientos de bajo peso con la peor calidad (peso menor de 1 500 g) debido a que se les asocian varios factores de riesgo que pueden tener carácter biológico, psicológico, social y ambiental, y pueden influenciarse entre ellos. La hipertensión se explica por los daños ya crónicos del sistema vascular que sufre desgastes a causa de la edad con la consecuente esclerosis que compromete el aporte sanguíneo adecuado a un nuevo embarazo, establece una insuficiencia circulatoria con isquemia útero-placentaria. Además el endometrio ya no se encuentra en las condiciones de cuando eran más jóvenes o se encuentran expuestas a tensiones laborales muy fuertes que afectan tanto a ella como su producto (21,22,24,26-29). Para algunos autores las edades extremas constituyen uno de los principales factores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, y se ha informado que en estos casos el riesgo de padecer una preeclampsia se duplica (7,12,21,22).

Diversos estudios han reportado que la preeclampsia aparece con más frecuencia durante el primer embarazo; es mayor su incidencia cuando ocurre cambio de paternidad y, disminuye su incidencia mientras mayor sea la actividad sexual que antecede a la concepción. Estos hechos se compaginan con la idea de la existencia de mecanismos inmunes involucrados en el proceso, por lo que algunos investigadores han propuesto que el reconocimiento inmunológico en el embarazo es esencial para el éxito del mismo, pues además de permitir prevenir el rechazo del hemialoinjerto (la mitad de la carga genética es paterna), faculta el estímulo para la descarga de citoquinas y factores de crecimiento, los cuales promueven la progresión y desarrollo del producto de la concepción. La primigravidez o embarazo de nuevo compañero sexual, comprobado por múltiples estudios epidemiológicos, sustentan que en las primigestas la susceptibilidad es de 6 a 8 veces mayor que en las multíparas (7,11,12,21).

Las mujeres jóvenes y a su vez nulíparas o mayores de 35 años, sumándose a la multiparidad; son más susceptibles a padecer hipertensión inducida por el embarazo pues se suman dos factores de riesgos.

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre al conceptus fetal. La unidad fetoplacentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y que se supone sean los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la preeclampsia, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo. Durante el primer embarazo se pondría en marcha todo este mecanismo inmunológico y surgiría

la preeclampsia pero, a la vez, también se desarrollaría el fenómeno de tolerancia inmunológica, que evitará que la enfermedad aparezca en gestaciones posteriores, siempre que se mantenga el mismo compañero sexual. Así, el efecto protector de la multiparidad se pierde con un cambio de compañero. El fenómeno de tolerancia inmunológica disminuye con el tiempo y aproximadamente 10 años después de una primera gestación, la mujer ha perdido la protección que le confiere esta (7).

Respecto a la edad gestacional nuestros resultados reflejan un predominio de los nacidos con menos de 37 semanas de gestación en el primer grupo y ninguno fue postérmino. Algunos investigadores han confirmado la asociación de los trastornos hipertensivos con el parto pretérmino debido a la decisión obstétrica de interrumpir el embarazo por esa causa (22,24,26-30). En el grupo de recién nacidos de madres hipertensas se observó una hegemonía del parto distócico, puesto que la mayoría de los nacimientos fueron pretérminos y por cesárea. Toda gestante con alguna forma de hipertensión arterial durante el embarazo está predispuesta a tener un parto distócico. Por cada 10 gestantes hipertensas 9 terminarán su embarazo por vía cesárea. La frecuencia de la cesárea es significativamente mayor en las pacientes hipertensas que en la población general. Ello guarda relación con la frecuencia relativamente alta con que se presentan complicaciones que requieren esta intervención, para preservar la integridad de la madre y su producto (22-24,26-30).

El sistema inmune del neonato es inmaduro, por lo que puede contribuir a la alta incidencia de infecciones. Se conoce que la respuesta inmune humoral del neonato está comprometida. El sistema de complemento proporciona actividad opsonica limitada, debido a que la actividad y los niveles del complemento corresponden solamente el 50 % del adulto y considerablemente más bajos en el prematuro (8,9).

La inmunoglobulina M es la única inmunoglobulina que los neonatos sintetizan normalmente. Los niveles de inmunoglobulina G en el feto y en el recién nacido están influidos básicamente por el paso transplacentario de inmunoglobulina G materna. Esto protege generalmente de infecciones al feto, al recién nacido y en los primeros seis meses de vida extrauterina (8,9). La IgA se transfiere desde la madre al lactante a través de la secreción láctea y comienza a sintetizarse poco después del nacimiento, algunos autores han detectado su presencia en sangre del cordón umbilical (31,32).

Es conocido que los parámetros inmunológicos pueden variar con la mayor o menor madurez del neonato y la presencia o ausencia de infección intrauterina (9). El feto y neonato son más susceptibles a la infección y cuando ella se presenta adquiere rasgos de mayor severidad. Está demostrado que las respuestas inmunológicas primarias y secundarias están disminuidas, siendo particularmente vulnerables los prematuros, pues sufren más procedimientos invasivos y sus mecanismos de defensa son más rústicos (8,9).

En el presente trabajo se obtuvieron valores mínimos de IgM e IgA y las proteínas del complemento resultaron el 50% de los niveles reportados para el adulto, similar a lo reportado por

nuestro equipo de investigación en estudios realizados en niños sanos (31,33), comprobándose la inmadurez del sistema inmune del recién nacido lo que puede incrementar la incidencia y gravedad de las infecciones (8,9).

El sistema inmune del recién nacido pre término, es incompetente respecto al recién nacido a término. La inmunidad específica, muestra una disminución de IgG que es de transferencia materna, con mínima cantidad de IgA e IgM. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pre término precisa, con procedimientos invasivos múltiples (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral, etc.) asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico (34,35).

En el grupo de recién nacidos de madres hipertensas la IgM resultó discretamente aumentada, aunque no estadísticamente significativa, lo que pudiera estar en relación con la fisiopatología inmunológica que causa los trastornos hipertensivos en el embarazo. En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4. La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda se presenta por efecto de la preeclampsia (1,5,7,23,24,32).

Los niveles de las proteínas del complemento C3 y C4 han sido también reportados por diferentes autores (31-33). Al comparar estos valores con los obtenidos en nuestra investigación se observa que en el caso de la proteína C3 los niveles son ligeramente más bajos en los recién nacidos de madres hipertensas y para la proteína C4 son similares por lo que no encontramos diferencias significativas. Se conoce que la aparición de una preeclampsia incrementa grandemente la morbimortalidad materna y perinatal. Esta hipertensión inducida por el embarazo predispone a complicaciones como el desprendimiento normoplacentario, el edema agudo del pulmón, la insuficiencia renal, la coagulopatía intravascular diseminada; e igualmente incrementa la prematuridad, el bajo peso al nacer y el retardo del crecimiento (12,22-24,36-45).

Se describe un aumento de las infecciones en los RN de madres hipertensas. El estado precario del intercambio gaseoso a nivel de la unidad feto placentaria como consecuencia de la enfermedad favorece la aparición de gérmenes anaeróbicos (46). El incremento en la frecuencia de las infecciones en el neonato se relaciona con una mayor severidad de la hipertensión en la madre. Dentro de la morbilidad neonatal las infecciones se encuentran en segundo lugar en frecuencia. El predominio de las infecciones de inicio temprano (connatales), ocurren en los neonatos de madres hipertensas. Las infecciones de inicio tardío (adquirido) también predominan en este grupo, hecho atribuible a factores como su prematuridad, BP y enferman más que los de madres no hipertensas, riesgo a los que se suma el uso y abuso de antibióticos, de alimentación parenteral, uso de catéteres y otros procedimientos invasivos a los que se someten estos infantes que pueden complicar aún más su evolución (9,12,22,27,46-49). En este trabajo encontramos que

en el grupo de neonatos productos de madres hipertensas se les aplicaron técnicas invasivas, la realización de diversos estudios complementarios (leucogramas, glucemias y sobre todo varios hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, Rx de tórax, etc.) predomina el uso de antibióticos (en la mayoría de los casos más de un tipo), así como una larga estadía hospitalaria.

En el nivel de la atención primaria de salud (APS) en Cuba existe un Programa para el Control de Riesgo Preconcepcional, que se desarrolla en todos los consultorios médicos de familia y se centraliza al nivel del policlínico, tiene como objetivo fundamental incidir y modificar positivamente el riesgo existente antes de que la mujer se embarace, con el fin de lograr que la concepción ocurra en las mejores condiciones posibles. La identificación temprana de los factores de riesgo, seguida de una atención adecuada, pueden prevenir o modificar los resultados perinatales desfavorables. Los factores de riesgo son innumerables y su importancia puede ser mayor o menor, más cuando en una gestante pueden concurrir varios factores, con mayor efecto sobre el producto. La valoración del riesgo es un proceso dinámico, ya que se puede incrementar, disminuir o mantener sin variaciones, de ahí la necesidad de la evaluación continua de toda gestante (50).

CONCLUSIONES

El presente trabajo permitió relacionar algunos factores de riesgo que pudieran anticipar el surgimiento de preeclampsia sobre todo si se combinan varios. En el grupo de madres con hipertensión inducida por el embarazo encontramos un predominio de nulíparas, partos pretérminos, cesáreas y neonatos más propensos al sufrimiento fetal, con mayor uso de antibióticos y mayor estadía hospitalaria. Las edades extremas no constituyeron un factor de riesgo en nuestro estudio. La hipertensión inducida por el embarazo es un importante factor de riesgo para la obtención de un bajo peso al nacer. Aún cuando los niveles de las inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA y las proteínas del complemento C3 y C4 en sangre del cordón umbilical de los recién nacidos bajo peso no difieren estadísticamente al comparar los grupos, si encontramos que los valores de IgM, IgG y C4 del complemento fueron mayores en el grupo de madres hipertensas, lo cual pudiera estar relacionados con la etiología de la preeclampsia. Actualmente las causas inmunológicas son consideradas una de las teorías más acertadas, de manera que aumentar el tamaño de la muestra para estudios posteriores podría corroborar y/o aumentar los conocimientos sobre esta enfermedad, y así trabajar en la prevención.

Tratar las complicaciones de la hipertensión gestacional en la madre y el producto de la concepción es haber llegado tarde, por tanto hay que detectar las pacientes de riesgo en el primer contacto de ésta con el personal de salud, poniendo especial interés en los factores predisponentes y así dar una adecuada información acerca de los riesgos que representa ésta enfermedad sobre la madre y el feto y/o recién nacido, ya que no solamente el producto de la concepción sufre al momento del nacimiento sino que puede quedar con secuelas de por vida.

RECOMENDACIONES

Se recomienda accionar con las mujeres de alto riesgo, así como en el control de los factores prenatales (factores de riesgo) relacionados con su incidencia. Lograr métodos adecuados de

diagnóstico de la hipertensión inducida por el embarazo y la detección precoz de los factores de riesgo para esta enfermedad, para un tratamiento profiláctico y seguimiento exhaustivo durante la etapa prenatal de dicho trastorno, así como la capacitación oportuna del personal involucrado en el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) con relación al manejo de esta entidad. Lograr una atención prenatal adecuada con relación a la enfermedad hipertensiva del embarazo desde el riesgo preconcepcional que permita variar el curso de la patología y que esta no llegue a estadios graves. La prevención de la prematuridad y del bajo peso de nacimiento, es una prioridad del PAMI, por el impacto en la morbilidad y mortalidad de la infancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham FG et al. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Williams Obstetricia. Editorial Ciencias Médicas 2007; p. 489-532.
 2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Consenso de Procederes diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010.
 3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2008; p 70-9.
 4. Albers LL, Overman B, Sedler KD. Intrapartum hypertension in a low risk obstetric population. *J Nurse Midwifery* 2008; 43 (2): 106-10.
 5. Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. Williams obstetricia. 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 2006; p 647-92.
 6. Rojo Concepción M. Mortalidad del niño en Cuba: Evolución y situación actual. En: *Pediatría I*. La Habana. Editorial Ciencias Médicas 2006; p 18-25.
 7. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque endocrino-inmunológico. Parte I. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2007; 23(4).
 8. Valdez Martín S, Gómez Vasallo A. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: *Temas de Pediatría*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 115-136.
 9. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C, et al, editors. *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2005; p. 87-210.
 10. Fajardo Luig R, Cruz Hernández J, Gómez Sosa E, Isla Valdés A, Hernández García P. Factores de riesgo de bajo peso al nacer, estudio de tres años en el municipio Centro Habana. *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en internet] 2008 [citado 8 diciembre 2010]; 24(4) [20 páginas]. Disponible en <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v24n4/mgi07408.pdf>.
 11. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011; 37(4):489-501.
 12. Álvarez PonceI VA, Alonso Uría RM, Ballesté López I, Muñoz RizoI M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2010; 30(1)23-31. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v37n1/gin05111.pdf>.
-

13. Futura System S.r.l. Immunoglobulin M IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgM%20%20%20IM003.pdf>
14. Futura System S.r.l. Immunoglobulin G IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgG%20%20%20IM001.pdf>
15. Futura System S.r.l. Immunoglobulin A IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgA%20%20%20IM002.pdf>
16. Futura System S.r.l. C3 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C3%20COMPLEMENT%20%20%20IM004.pdf>
17. Futura System S.r.l. C4 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C4%20COMPLEMENT%20%20IM005.pdf>
18. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5° Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S. Álvaro Quezada S. Editores. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Serie Publicaciones 2003; p.21-34.
19. Pérez D, Alfonso JP. HTA en grupos especiales. En: Alfonso JP, editor. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010; p.252-3.
20. García D. Fisiopatología de la hipertensión arterial. En: Alfonso JP, editor. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010; p. 99-100.
21. Riesgo reproductivo. De EcuRed, 14 de noviembre 2012. Disponible en: <http://www.ecured.cu/index.php>.
22. Rrybertt F. Patologías maternas, su efecto sobre el feto y el recién nacido. Rev Med Clin Condes 2008, 19(3): 236-44.
23. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. Obstetricia y ginecología. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 82-94.
24. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. Obstetricia. 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
25. Ashwood ER, GI Knight. Disorders of pregnancy. In: Tietz. Fundamentals of clinical chemistry. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 6th edition, Saunders Elsevier 2008; p 802-824
26. Siza JE. Risk factors associated with low birth weight of neonates among pregnant women attending a referral hospital in northern Tanzania. Tanzan J Health Res 2008; 10(1):1-8.
27. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. Research Clinical obstetrics and Gynaecology 2008; 22(3): 559-67.
28. Lindeheimer Md, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. ASH-position paper. Annual meeting San Francisco 2009; p.50-9.
29. Umans JG. Approach to hypertension management in pregnancy. ASH. American Society of Hypertension Annual meeting. San Francisco 2009; p.87.
30. Martínez Argudín XE, Duarte Duarte Y, Portales Gil E, Mirabal Martínez G. Factores ma-

-
- ternos y bajo peso al nacer, Bahía Honda. 2011. Disponible en: <http://publicaciones.pri.sld.cu/rev-fcm/rev-fcm15-1/V15n1/180510.html>
31. Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T, Pérez de Alejo L, Molina Hernández O R. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sano de villa clara, cuba. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2011; 30(3): 107-111.
32. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors, 6th edition, Saunders Elsevier 2008; p. 155-170.
33. Bequer Mendoza LC, Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Molina Hernández O, Heredia Ruiz D, Hernández Moreno V. Valores de referencia de proteínas del complemento en recién nacidos, niños y adultos sanos cubanos. *MedLab* 2011; 3 (4): 4-9.
34. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En *Tratado de Pediatría*. M.Cruz . 9ª Edición Vol 1 Ed Ergon Madrid 2006; 1: 69-77.
35. S. Rellan Rodríguez, C. García de Ribera y M. Paz Aragón García. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología*; cap 8; p 68-77. Protocolos actualizados al año 2008. Citado en: [www.aeped.es/protocolos/...](http://www.aeped.es/protocolos/)
36. Mederos Ávila ME, Casas Fernández JA, Ramos Borlot DM, Arañó Rodríguez M, Abellás La O AC. Algunos factores biosociales y obstétricos de la enfermedad hipertensiva gravídica en el Hospital de Chitungwiza (Zimbabwe). *MEDISAN [revista en internet]* 2010 [citado 8 diciembre 2010]; 14(6): [8 páginas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000600006&lng=es&nrm=iso.
37. Guevara Cosme JA, Montejo Echavarría E, Fernández Meralles RM, Cordero Isaac R, Vilamil Blanco Y. Factores de riesgo del bajo peso al nacer en el Hospital Materno de Palma Soriano durante un trienio. *MEDISAN [serie en internet]* 2009 [citado 20 diciembre 2008]; 13(2):24-36. Disponible en: http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_issues&pid=1029-3019&lng=es&nrm=iso.
38. Domínguez Domínguez, Inés. Estudio del bajo peso al nacer en Cayo Hueso. *Rev Haban Cienc Méd [revista en internet]* 2010 [citado 8 diciembre 2010]; 9(4):588-594. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729519X2010000400019&lng=es&nrm=iso.
39. Luque Fernández MA. Evolución del riesgo de mortalidad fetal tardía, prematuridad y bajo peso al nacer, asociado a la edad materna avanzada, en España (1996-2005). *Gac Sanit [serie en internet]* 2008 [citado 11 enero 2009]; 22(5):396-403. Disponible en: http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0213911120080005&lng=pt&nrm=iso.
40. Gala Vidal H, Crespo Mengana E, García Díaz RC, Bertrán Bahades J, Valón Rodríguez AO. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer en una comunidad venezolana. *MEDISAN [revista en internet]* 2010 [citado 8 diciembre 2010];14 (2): [11 páginas]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000200011&lng=es&nrm=iso
41. Martínez Barreiro LA, Herrera León L. Un examen crítico del peso al nacer, en su relación con la edad gestacional, el tipo y resultado del embarazo. *Revista Especializada en temas de población [revista en internet]* 2008 [citado 12 marzo 2009]; 4(8): [12 páginas]. Disponible en:
-

<http://www.cedena.uh.cu/Revista/portada.html>.

42. López JI, Lugones Botell M, Mantecón Echevarría SM, González Pérez C, Pérez Valdés-Dapenal D. Algunos factores de riesgo relacionados con el bajo peso al nacer. 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000100006.
 43. Bertoglia F P, Rivas P A, Navarrete R P, Castro M L, Acurio J J, Escudero O C, PhD. Resultados Clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII región de Chile. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 2010; 75(3):162-171.
 44. Álvarez Ponce VA. Comportamiento de la enfermedad hipertensiva en la Sala de Cuidados perinatales [tesis]. La Habana: Hospital Docente Ginecoobstétrico Guanabacoa; 2007.
 45. Suarez González JA., Gutiérrez Machado M, Cairo González V: Comportamiento materno y perinatal de un grupo de gestantes con preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2009; 35(3): 138-53.
 46. Roserberg a. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008; 32(3):219-24.
 47. Anathe CV, Basso O. Impact of Pregnancy Induced-Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality. *J Epidemiology* 2010; 21(3): 118-23.
 48. Nesterenko TH, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Am J Perinatol* 2009; 26(3): 191-8.
 49. Rinaudo PF, Lamb J. Fetal origins of perinatal morbidity and/or adult disease. *Semin Reprod Med* 2008; 26(5):436-45.
 50. Herrera Alcázar V. Atención Prenatal. En: Álvarez Sintés R. *Temas de Medicina General Integral*. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas 2008; p. 225-31.
-

COMPARACIÓN DEL NIVEL DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS ENTRE RECIÉN NACIDOS BAJO PESO DE MADRES HIPERTENSAS Y NO HIPERTENSAS

Dra. Lay Salazar-Torres,
Quim. Tahiry Gómez-Hernández
Quim. Leticia Bequer-Mendoza
Dra. Ludgarda Pérez de Alejo-Rodríguez

Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas
Villa Clara. Cuba

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una situación fisiológica en el que ocurren grandes cambios destinados a crear un ambiente materno favorable al desarrollo del feto, en cuya génesis participan tanto el organismo materno como la unidad feto-placentaria. Resultado de estas modificaciones hormonales, metabólicas, inmunológicas y otras, es que durante la gestación pueden agravarse algunas afecciones previas, se facilita el inicio de otras o aparecen situaciones que son propias del embarazo, tal es el caso de los trastornos hipertensivos del embarazo (1).

La hipertensión durante el embarazo es causa frecuente de partos pre términos y bajo peso al nacer en la que el producto de la gestación se afecta tanto por la enfermedad como por los medicamentos necesarios para su control (2). Es una de las complicaciones médicas más frecuentes que eleva significativamente la incidencia de mortalidad y morbilidad materna- fetal y la primera causa de muerte materna en la segunda mitad de la gestación debido a sus múltiples complicaciones (1,3-6).

En la etiología de la preeclampsia-eclampsia se plantean varias teorías. Algunas de las más difundidas son el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, el papel del óxido nítrico, la susceptibilidad genética, causas inmunológicas, alteración en la reactividad vascular y el riego sanguíneo, disminución del volumen vascular y la filtración glomerular, entre otras (1,3,4,7). La inmunología participa muy probablemente en la alteración de la implantación placentaria y en la alteración de los factores circulantes con capacidad de hiperactivar el endotelio (8). El recién nacido de bajo peso (RNBP) es el niño que nace con cifras inferiores a los 2500g, de los cuales un 40 a 70% son prematuros; y esta es una de las causas principales de la mortalidad infantil y perinatal. El peso al nacer es el determinante más importante de las posibilidades de un recién nacido (RN) de experimentar un crecimiento y desarrollo satisfactorio, por eso actualmente la tasa de RNBP se considera como un indicador general de salud, constituye una preocupación mundial, y es más frecuente en los países subdesarrollados (9,10).

Los RNBP son más susceptibles a las infecciones y más vulnerables ante diversas afecciones perinatales, lo que se relaciona con su estado inmunológico, nutricional, metabólico, entre otros factores (11). Existe el consenso de que el bajo peso (BP) al nacer se relaciona con la hiperten-

sión arterial en el embarazo (12,13). La asociación entre la hipertensión materna y sepsis neonatal ha sido motivo de gran interés y se describe un aumento de las infecciones en el RN de madres hipertensas (14).

Ante la necesidad de conocer el comportamiento de parámetros inmunológicos en RNBP, nos propusimos determinar si los niveles de inmunoglobulinas M, G y A, así como las proteínas C3 y C4 del sistema del complemento en sangre de cordón umbilical en recién nacidos bajo peso nacidos de madres con hipertensión durante el embarazo, difieren de los controles sin hipertensión materna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se desarrolló una investigación analítica de casos y controles en niños con bajo peso al nacer, en el Laboratorio de Investigación Diagnóstico Molecular de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de Villa Clara.

De un universo de 5 275 nacidos vivos en el Hospital Universitario Gineco-Obstétrico “Mariana Grajales”, de Santa Clara en el año 2012; 297 fueron bajo peso al nacer para un 5,63%. A través de un muestreo intencional, se escogió un grupo caso de 30 recién nacidos de madres hipertensas que representa el 10% de los nacidos bajo peso. Y un grupo control, escogido al azar, conformados por igual número de recién nacidos de madres no hipertensas, (con momentos de nacimientos cercanos a los pertenecientes al grupo caso). En ambos grupos se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

En el total de recién nacidos bajo peso estudiados, de ambos sexos (29 femeninos y 31 masculinos), se utilizó como muestra el suero obtenido de sangre del cordón umbilical. Criterios de inclusión:

- Recién nacidos con bajo peso al nacer, considerándose bajo peso <2,500g y muy bajo peso <1.500g.
- Tras la información acerca de la importancia de la investigación, las madres accedieron a donar la sangre del cordón umbilical y lo confirmaron por escrito (consentimiento informado).

Criterios de exclusión:

- Hijos de madres seropositivas al VIH o Hepatitis B.
- Hijos de madres fumadoras o alcohólicas.
- Hijos de madres con hipertensión crónica, cardiopatías, diabetes, así como cualquier otra enfermedad crónica no trasmisible.
- Recién nacidos productos de embarazos múltiples.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas.
- Recién nacidos con signos clínicos de sepsis o con cualquier proceso infeccioso agudo.
- Muestras en las que se constató la presencia de interferentes analíticos potenciales tales como suero icterico, turbidez, lipemia y hemólisis.

Quedando conformado dos grupos:

Grupo caso (30 muestras): recién nacidos bajo peso de madres hipertensas (16 femeninos y 14 masculinos; de ellos 6 nacimientos a término, 24 pre términos y ninguno pos término).

Grupo control (30 muestras): recién nacidos bajo peso de madres no hipertensas (12 femeninos y 18 masculinos; de ellos 20 nacimientos a término, 10 pre-términos y ninguno pos-término). Se realizó una revisión detallada de la historia clínica de la madre y del recién nacido que incluyó: Antecedentes patológicos familiares, edad materna, antecedentes obstétricos desfavorables: período intergenésico corto, bajo peso en embarazos anteriores, mortinato o mortineonato anterior, hipertensión arterial crónica o hipertensión gestacional anterior, embarazo múltiple. Antecedentes patológicos personales, evolución del embarazo actual, presencia de patologías asociadas a la gestación: anemia, hipertensión arterial, infección cérvicovaginal, infección urinaria, asma bronquial, diabetes mellitus; y patologías propias del embarazo (retardo del crecimiento fetal, rotura prematura de membranas, embarazo múltiple, hipertensión gestacional, placenta previa, diabetes gestacional), evolución del embarazo, datos del parto y del recién nacido (peso, talla, CC, CT, color de la piel, complicaciones, aplicación de técnicas invasivas, estudios complementarios (leucogramas, glucemias, hemocultivos, urocultivos, coprocultivos, Rx de tórax, etc.), uso de antibióticos y estadía hospitalaria. Los hallazgos en las historias clínicas se resumieron en un modelo diseñado para este fin (recolección de datos).

Se consideró hipertensión arterial inducida por el embarazo a la presencia de niveles iguales o mayores de 140/90 mmHg luego de las 20 semanas de gestación, en no menos de dos oportunidades. Preeclampsia fue considerada cuando a esos altos valores tensionales se agregaba proteinuria persistente ($>0,3$ g/L en orina de 24 h) y eclampsia si, a los hallazgos anteriores, se sumaba la presencia de convulsiones.

Otra variable analizada:

Edad gestacional en el momento del parto: $<$ de 37 semanas (pre-términos); de 37 a 42 semanas (a término) y pos-término más de 42 semanas.

La cuantificación de las IgM (15), IgG (16) e IgA (17) y de las proteínas C3 (18) y C4 (19) del complemento, se efectuó a partir de suero en el analizador de química clínica Hitachi del Laboratorio Clínico del Hospital "Arnaldo Milián Castro" con reactivos de calidad analítica procedentes de la firma Futura System S.r.l - ITALY. En la determinación de los cinco parámetros se utilizó un método turbidimétrico cuantitativo que tiene como principio la aglutinación que ocurre cuando se mezcla el antisuero con las muestras que contienen la proteína objeto de estudio. La aglutinación causa una turbiedad cuya absorbancia es directamente proporcional a la concentración de dicho parámetro. Como control se empleó el reactivo IMT CONTROL específico para tales determinaciones.

Procesamiento y análisis de datos: Con toda la información recogida se creó una base para el procesamiento y análisis de datos, en el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows, determinándose mediante la estadística descriptiva la media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se aplicó el test de Shapiro Wilk para conocer la normalidad de los datos, como no seguían una distribución gaussiana ($p < 0,05$) se aplicaron pruebas no paramétricas, específicamente el test de Mann-Whitney, para la comparación entre grupos. La significación se consideró para valores de p menores de 0,05.

La investigación fue diseñada teniendo en cuenta las normas éticas para la investigación científica en muestras de origen humano, y considerando las particularidades de las investigaciones con embarazadas y recién nacidos (20); el protocolo y consentimiento informado para el estudio fueron aprobados por el Comité de Ética de la Institución. A las madres que participaron se les explicó el protocolo y los objetivos del estudio, y se les proporcionó un modelo de consentimiento informado acerca del uso que se daría a su muestra sanguínea.

RESULTADOS

Al comparar las variables se observa un ligero aumento en los valores de IgG e IgM en los recién nacidos bajo peso de madres hipertensas. Los niveles de las proteínas C3 y C4 del complemento en RBP de madres hipertensas y normotensas se muestran en la **tabla II (Anexos)**, reflejando una ligera disminución de C3 y un discreto aumento de C4 en el primer grupo. Los valores de las inmunoglobulinas M, G y A, y las proteínas C3 y C4 del complemento en ninguno de los grupos difiere de los valores normales referidos (sujetos sanos) en el juego de reactivos utilizado para las determinaciones. No se encontraron diferencias significativas al comparar estadísticamente las medianas de los parámetros inmunológicos estudiados entre los grupos de recién nacidos (Mann-whitney, $p > 0,05$)

DISCUSIÓN

La hipertensión durante el embarazo es la complicación médica más común de la gestación (7-10%), es un reto médico permanente y su manejo difiere del resto de la HT en la mujer no embarazada (21-23).

La preeclampsia se reconoce actualmente como una enfermedad provocada por un fenómeno de inadaptación inmunitaria de la madre al conceptus fetal. La unidad fetoplacentaria contiene antígenos paternos que son extraños para la madre huésped, y que se supone sean los responsables de desencadenar todo el proceso inmunológico que provocaría el daño vascular, causante directo de la aparición de la enfermedad. En la preeclampsia, el sistema reticuloendotelial no elimina los antígenos fetales que pasan a la circulación materna, y se forman entonces inmunocomplejos, que se depositan finalmente en los pequeños vasos sanguíneos y provocan daño vascular y activación de la coagulación con nefastas consecuencias para todo el organismo (8). El sistema inmune del neonato es inmaduro, pero en los prematuros todos sus mecanismos de defensas son más rústicos. La inmunidad específica, muestra una disminución de IgG que es de transferencia materna, con mínima cantidad de IgA e IgM. Si tenemos en cuenta las manipulaciones médicas que el pre término precisa, con procedimientos invasivos múltiples asociados a la ecología hospitalaria donde es atendido, la posibilidad de adquirir una infección es alta, a las que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico (9, 11,24-27).

En el presente trabajo se obtuvieron valores mínimos de IgM e IgA y las proteínas del complemento resultaron el 50% de los niveles reportados para el adulto, similar a lo reportado por nuestro equipo de investigación en estudios realizados en niños sanos (26,28), comprobándose la inmadurez del sistema inmune del recién nacido lo que puede incrementar la incidencia y gravedad de las infecciones (9, 11,14).

En el grupo de recién nacidos de madres hipertensas la IgM resultó discretamente aumentada, aunque no estadísticamente significativa, lo que pudiera estar en relación con la fisiopatología inmunológica que causa los trastornos hipertensivos en el embarazo. En la preeclampsia se han encontrado diferentes alteraciones inmunológicas en la gestante. Con relación al compromiso de la inmunidad humoral, se ha reportado disminución en los niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y de las fracciones del complemento C3 y C4. La elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que sugiere que la elevación observada en la fase aguda se presenta por efecto de la preeclampsia (8,25).

Los niveles de las proteínas del complemento C3 y C4 han sido también reportados por diferentes autores (28,29). Al comparar estos valores con los obtenidos en nuestra investigación se observa que en el caso de la proteína C3 los niveles son ligeramente más bajos en los recién nacidos de madres hipertensas y para la proteína C4 discretamente aumentadas, aunque en ningún caso encontramos diferencias significativas.

Se describe un aumento de las infecciones en los recién nacidos de madres hipertensas. El estado precario del intercambio gaseoso a nivel de la unidad fetoplacentaria como consecuencia de la enfermedad favorece la aparición de gérmenes anaeróbicos (14). El incremento en la frecuencia de las infecciones en el neonato se relaciona con una mayor severidad de la hipertensión en la madre. Dentro de la morbilidad neonatal las infecciones se encuentran en segundo lugar en frecuencia. El predominio de las infecciones de inicio temprano (connatales), ocurren en los neonatos de madres hipertensas. Las infecciones de inicio tardío (adquirido) también predominan en este grupo, hecho atribuible a factores como su prematuridad, BP y enferman más que los de madres no hipertensas, riesgo a los que se suma el uso y abuso de antibióticos, de alimentación parenteral, uso de catéteres y otros procedimientos invasivos a los que se someten estos infantes que pueden complicar aún más su evolución (24,27-34). En este trabajo encontramos que en el grupo de neonatos productos de madres hipertensas se les aplicaron técnicas invasivas, la realización de diversos estudios complementarios sobre todo varios hemocultivos, predomina el uso de antibióticos (en la mayoría de los casos más de un tipo), así como una larga estadía hospitalaria.

Aún cuando los niveles de las inmunoglobulinas IgM, IgG, IgA y las proteínas del complemento C3 y C4 en sangre del cordón umbilical de los recién nacidos bajo peso no difieren estadísticamente al comparar los grupos, si encontramos que los valores de IgM, IgG y C4 del complemento fueron mayores en el grupo de madres hipertensas, lo cual pudiera estar relacionados con la etiología de la preeclampsia. Actualmente las causas inmunológicas son consideradas una de las teorías más acertadas, de manera que aumentar el tamaño de la muestra para estudios posteriores podría corroborar y/o aumentar los conocimientos sobre esta enfermedad, y así trabajar en la prevención, mejorar la calidad de vida y supervivencia de los seres humanos, dada las expectativas y proyecciones de salud de la provincia y el país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins G, Clark SL. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF. Williams obstetricia. 22a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 2006; p 647-92.
 2. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2008; p 70-9.
 3. Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. En: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D. Obstetricia. 1ra. ed. Ed. RED, Santiago de Chile 2005; 329-36.
 4. Álvarez PL, Acosta R. Hipertensión y embarazo. En: Rigol RO. Obstetricia y ginecología. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2006; p. 82-94.
 5. Lindeheimer Md, Taler SJ, Cunnigham FG. Hypertension in pregnancy. ASH-position paper. Annual meeting San Francisco 2009; p.50-9.
 6. Anuario Estadístico de Salud 2012.Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2013 .p. 80.
 7. García D. Fisiopatología de la hipertensión arterial. En: Alfonso JP, editor. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 2010; p. 99-100.
 8. Cruz Hernández J, Hernández García P, Yanes Quesada M, Isla Valdés A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque endocrino-inmunológico. Parte I. Revista Cubana de Medicina General Integral 2007; 23(4).
 9. Valdez Martín S, Gómez Vasallo A. Recién nacido. Generalidades. Definiciones básicas. En: Temas de Pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 115-136.
 10. Rojo Concepción M. Mortalidad del niño en Cuba: Evolución y situación actual. En: Pediatría I. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 18- 25.
 11. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS, Klein JO, Baker C, et al, editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 6th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2005. p. 87-210.
 12. San José Pérez DM, Mulet Bruzón BI, Rodríguez Noda O, Legrá García M. Factores maternos relacionados con el bajo peso al nacer. Revista cubana de Obstetricia y Ginecología 2011; 37(4):489-501.
 13. Asunción V, Alonso RM, Ballesté I, Muñiz M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2011; 37(1): 24-9.
 14. Roserberg a. The IUGR newborn. Semin Perinatol 2008; 32(3):219-24.
 15. Futura System S.r.l. Immunoglobulin M IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgM%20%20%20IM003.pdf>
 16. Futura System S.r.l. Immunoglobulin G IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgG%20%20%20IM001.pdf>
 17. Futura System S.r.l. Immunoglobulin A IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Scientifica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/IgA%20%20%20IM002.pdf>
 18. Futura System S.r.l. C3 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method.
-

-
- Roma: CPM Científica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C3%20COMPLEMENT%20%20%20IM004.pdf>
19. Futura System S.r.l. C4 Complement IMT. Quantitative Immunoturbidimetric Method. Roma: CPM Científica S.a.s; 2006 [cited 10 diciembre 2009]; Available from: <http://www.futurasystem.it/pdf/C4%20COMPLEMENT%20%20IM005.pdf>
20. Manzini JL. Declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Análisis de la 5° Reforma, aprobada por la Asamblea general de la Asociación Médica Mundial en octubre del año 2000 en Edimburgo. En: Fernando Lolas S. Álvaro Quezada S. Editores. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Serie Publicaciones; 2003. p.21- 34.
21. Pérez D, Alfonso JP. HTA en grupos especiales. En: Alfonso JP, editor. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p.252-3.
22. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy. *Research Clinical obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(3): 559-67.
23. Siza JE. Risk factors associated with low birth weight of neonates among pregnant women attending a referral hospital in northern Tanzania. *Tanzan J Health Res.* 2008; 10(1):1-8.
24. S. Rellán Rodríguez, C. García de Ribera y M. Paz Aragón García. El recién nacido prematuro. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría AEP: Neonatología*; cap 8; p 68-77. Protocolos actualizados al año 2008. Citado en: [www.aeped.es/protocolos/...](http://www.aeped.es/protocolos/)
25. Ashwood ER, GI Knight. Disorders of pregnancy. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 6th edition, Saunders Elsevier 2008; p 802-824
26. Salazar Torres L, Bequer Mendoza L, Gómez Hernández T, Pérez de Alejo L, Molina Hernández O R. Niveles de inmunoglobulinas y complemento en recién nacidos sano de villa clara, cuba. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2011; 30(3): 107-111.
27. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En *Tratado de Pediatría*. M.Cruz. 9ª Edición Vol 1 Ed Ergon Madrid 2006; 1: 69-77.
28. Bequer Mendoza LC, Gómez Hernández T, Salazar Torres L, Molina Hernández O, Heredia Ruiz D, Hernández Moreno V. Valores de referencia de proteínas del complemento en recién nacidos, niños y adultos sanos cubanos. *MedLab* 2011; 3 (4): 4-9.
29. Kricka LJ. Principles of Immunochemical techniques. In: Tietz. *Fundamentals of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 2008, 6th edition, Saunders Elsevier. p. 155- 170.
30. Anathe CV, Basso O. Impact of Pregnancy Induced-Hypertension on Stillbirth and Neonatal Mortality. *J Epidimiology* 2010; 21(3): 118-23.
31. Bertoglia F P, Rivas P A, Navarrete R P, Castro M L, Acurio J J, Escudero O C, PhD. Resultados Clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII región de Chile. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 2010; 75(3):162-171.
32. Suárez JA, Gutiérrez M, Cairo V: Comportamiento materno y perinatal de un grupo de gestantes con preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2009; 35(3): 138-53.
33. Nesterenko TH, Aly H. Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications. *Am J Perinatol* 2009; 26(3): 191-8.
34. Suárez JA, Gutiérrez M, Cabrera MR, Corrales A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia
-

sia-eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2011; mayo-agosto, 37(2).

RESTRICCIÓN SELECTIVA DE CRECIMIENTO FETAL EN GESTACIÓN GEMELAR MONOCORIÓNICA

Dr. Francisco Mauad, filho

Profesor Titular. FATESA. Escola de Ultrassonografia . Faculdade de Medicina. Univ de Sao Paulo, Ribeirão Preto. Brasil

INTRODUCCIÓN

La incidencia global de la gestación gemelar es de 2,5% de todos los embarazos y su incidencia es progresiva a partir de los años 80's por el severo incremento de las técnicas de reproducción asistida (1). La corionicidad de la gestación múltiple debe definirse con exactitud total si se realiza evaluación ecográfica entre las 10 y 14 semanas, al confirmar o excluir la presencia del signo lambda, presente en la gestación dicoriónica y ausente en la monocoriónica, (2).

La gestación gemelar monocoriónica tiene incidencia de 1 entre 250 embarazos espontáneos, ocurre en 1/3 de todas las gestaciones gemelares (2,3) y registra peor pronóstico cuando se compara con la evolución de los casos de bicorionicidad. La gran diferencia entre los pesos fetales de los gemelos, de 25% o más, incide en el 20,2% de las gestaciones monocoriónicas contra solo 7,6% en las bicoriónicas (4). La tasa de mortalidad perinatal en la gestación monocoriónica es de 2,8%, mientras que en la bicoriónica es del 1,6% (5,6). Las dos principales complicaciones de la monocorionicidad son el síndrome transfusor-transfundido (STT) y la restricción de crecimiento fetal selectivo (RCF selectiva) (7,8,9).

La STT se destaca como la más frecuente y difundida complicación de las gestaciones monocoriónicas, con incidencia del 17% en estas gestaciones (8). El desequilibrio entre las circulaciones de los fetos ocurre porque existe flujo de sangre de uno de los fetos (donante) hacia el otro (receptor), por medio de anastomosis placentarias predominantemente arterio-venosas (8). La evolución natural de esta patología presenta una tasa de mortalidad del 53% de al menos uno de los neonatos, contra el 0,7% en la gestación gemelar monocoriónica sin STT (10).

El hallazgo de discrepancia mayor a 20%, entre las medidas de translucencia nucal (TN) en el ultrasonido morfológico de primer trimestre es factor predictor de STT, con una incidencia del 30% en certificación de STT o presencia de aborto. Cuando la diferencia entre las medidas de TN es menor al 20%, la incidencia de STT y / o aborto es solo de 10% (11). A partir del segundo trimestre, el primer hallazgo ultrasonográfico del síndrome es la presencia de oligohidramnios en el feto donante y polihidramnios en el feto receptor. Usualmente la discrepancia entre los pesos fetales está presente, sin embargo el criterio de diferencia ponderal del 20% entre los fetos, ya no se utiliza como diagnóstico (8). Quintero y col. (8) proponen la clasificación de los casos de STT en cinco etapas, describiendo la evolución de la secuencia oligo-polihidramnios desde la etapa inicial, en la que el donante tiene una medida de la mayor bolsa con menos de 2 cm., mientras que el receptor tiene medida de la mayor bolsa con más de 8 cms. hasta las 20 semanas de embarazo y con más de 10 cm después de esta edad gestacional. En ambos casos, las vejigas

son aún visibles en los dos fetos.

La segunda complicación más frecuente en las gestaciones gemelares monocoriónicas es el retardo del crecimiento fetal selectivo (RCFS), cuyo principal diagnóstico diferencial es la STT, con incidencia entre 15% en las gestaciones monocoriónicas (12,13). El diagnóstico es definido cuando el feto menor presenta peso estimado por debajo del percentil 10% (12). La discordancia entre los pesos fetales generalmente acompaña la condición, pero no es necesaria para el diagnóstico, ya que una diferencia mayor al 25% entre los pesos de los fetos está presente en sólo el 67% de los casos (12). En el diagnóstico de RCFS puede haber diferencia discreta entre las cantidades de líquido en las cámaras amnióticas, pero no a punto de ajustarse a los criterios de STT (12).

La etiología de la RCFS se basa en la acción sinérgica entre la compartición desigual de las áreas placentarias y el patrón de las anastomosis vasculares en este órgano (13). Estas conexiones vasculares se clasifican en cuatro tipos básicos: arterio-venosas (AV), arterio-arteriales (AA), AA con diámetro mayor a 2 mm y veno-venosas (VV). Las conexiones AV tienen flujo sanguíneo unidireccional mientras que las conexiones AA y VV tienen flujo bidireccional, además de una función compensatoria en el desequilibrio de aporte sanguíneo entre los fetos (4,7). La inserción anómala o velamentosa del cordón umbilical del feto menor puede estar presente en gran número de casos, con una incidencia mayor a dos veces en las gestaciones con RCF selectiva, cuando se compara con su incidencia en gestaciones monocoriónicas no complicadas (4,12). Gratacós y col. (14) proponen la clasificación de RCF selectiva en 3 grupos, de acuerdo con el Doppler de la AU del feto menor: tipo I-flujo diastólico positivo; tipo II- flujo diastólico persistentemente cero o reverso; tipo III- flujo diastólico intermitentemente cero o reverso.

REPORTE DE CASO

QCM, 31 años, G2 C1 (recién nacido vivo normal), raza negra, natural de Franca, Sao Paulo. FUM: 9/08/2014. Sin antecedentes clínicos u obstétricos dignos de mención. Serologías de rutina negativas en el prenatal (VDRL, hepatitis B, VIH, toxoplasmosis). A Rh positivo. Se realizaron 12 consultas en el servicio de prenatal de alto riesgo de Franca, en la Secretaría Municipal de Salud. Se administró ácido fólico y sulfato ferroso desde el inicio de la gestación. A las 12 semanas se registró CCN I: 5,6, CCNII: 3,8 cm lo que representa disminución de la medida de los fetos en el grupo de edad de la gestación gemelar monocoriónica diamniótica. Se realizó nueva ecografía a las 16 semanas y 6 días, para observar crecimiento fetal registrado en deterioro en el primer ultrasonido, constatando que el feto con menor peso se ubicaba por debajo del percentil 10 y que la diferencia ponderal entre los fetos era del 31%.

La paciente fue referida al CAISM (Centro de Atención Integral a la Salud de la Mujer), Servicio de la Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP), para evaluación de sospecha diagnóstica de STT. En el seguimiento ultrasonográfico las vejigas fetales estuvieron siempre visibles y las cavidades amnióticas normales hasta el último examen en el Servicio, con IG de 26 semanas y 2 días, así como en el resto del acompañamiento en la ciudad de origen (Total de 15 exámenes). A las 18 semanas y 2 días, el examen ecográfico apuntó diferencia ponderal del 24% entre los

fetos. El feto mayor registró Doppler normal en la AU, arteria cerebral media (ACM) y conducto venoso, mientras que el feto menor presentó Doppler en la AU con diástole cero intermitente y conducto venoso normal.

Se observó inserción velamentosa del cordón en el feto menor. A partir del ultrasonido realizado a las 23 semanas y 5 días, el Doppler de la AU en los dos fetos asumió un patrón positivo, siendo el caso clasificado como RCF selectivo del tipo I. Se realizó ecocardiografía en ese mismo estudio, corroborando que el feto mayor era normal para la edad gestacional y el feto menor tenía vena cava superior izquierda persistente, lo cual también es un hallazgo normal en esa edad gestacional.

A las 26 semanas y 2 días, la paciente continuó el seguimiento ultrasonográfico en la ciudad de origen, Franca SP. La última ecografía de la serie del prenatal fue a las 35 semanas y registró diferencia ponderal de 43,1% entre los fetos. La gestación evolucionó sin inconvenientes clínicos, terminando el embarazo mediante operación cesárea a las 36 semanas y 2 días, con los siguientes pesos fetales: 1510 g / 2495 g, Apgar 9/10 de los dos recién nacidos (RN's) que eran de sexo femenino. La diferencia ponderal al nacimiento fue de 39,4%. Los dos RN's fueron enviados al ambulatorio de niños de alto riesgo. Su evolución neurosicomotora fue considerada normal a los 6 meses de edad.

DISCUSIÓN

El Doppler de la AU del feto menor en la gestación con RCF selectiva es factor determinante del pronóstico de estos embarazos, sin embargo, la interpretación de este parámetro debe ser hecha de forma diferente a las gestaciones únicas y gemelares dicoriónicas. En la gestación con RCF selectiva, el Doppler de la AU refleja la combinación del efecto de la insuficiencia placentaria con el efecto compensador de las anastomosis placentarias, dando como resultado el deterioro fetal, corroborable por alteración del conducto venoso y del Perfil biofísico fetal-(PBF) (14). La clasificación de los tipos de RCF selectiva basada en los patrones del Doppler de la AU del feto menor permite definir grupos con patrones de evolución clínica distintos, lo cual orienta a la predicción de los resultados perinatales.

El tipo I, con flujo diastólico positivo en la AU, tiene buen pronóstico, con tasas de mortalidad intrauterina del 4% (14). La incidencia de lesión de parénquima cerebral en el neonato es del 0% al nacer. Este tipo asume un patrón de anastomosis vasculares placentarias similar al de gestaciones monocoriales no complicadas, con gran número de conexiones de flujo bidireccional (15). El Doppler en el tipo I presenta tendencia estable después de haber establecido un patrón positivo del flujo diastólico en la AU, sosteniéndose así en el transcurso del embarazo. En el reporte de Quinteros (14), sólo el 2,6% de los casos clasificados como tipo I asumieron el patrón del Doppler de la AU compatible con el tipo II durante un período de observación de 11 semanas. De acuerdo a nuestra observación se propone la evaluación ultrasonográfica quincenal o semanal y resolución electiva entre 34-35 semanas.(13,14).

El tipo II, con patrón persistentemente cero o reverso del Doppler de la AU, presenta pronóstico malo pero previsible, con tasa del 90% de deterioro fetal en la evolución natural de los casos (13,14). Estas gestaciones presentan distribución de las anastomosis placentarias similar a las del tipo I, pero como estas discrepancias son importantes, impiden que se establezca una compensación adecuada de la insuficiencia placentaria. El seguimiento con evaluación Doppler velocimétrica es semanal y una vez realizado el diagnóstico de deterioro fetal agudo, en la que el predictor de elección es el conducto venoso, se propone terapia fetal intervencionista, con oclusión o ablación de cordón umbilical con dicorionización vascular placentaria a láser, antes de las 28 semanas de gestación, dirigida a la protección del feto mayor. Después de esta fecha, se considera efectuar resolución electiva de la gestación (13,14,15). La oclusión de cordón umbilical es la alternativa menos arriesgada para el feto mayor, con una tasa de supervivencia del 90% para este feto, mientras que la dicorionización vascular a láser de la placenta añade riesgos operacionales debido a la dificultad de visualización de las áreas placentarias, pues no hay secuencia oligo-polidramnios (15). En el caso reportado no se ofreció oclusión de cordón umbilical (16) lo que posibilita la evaluación de la evolución natural del tipo II, la tasa de mortalidad intrauterina fue del 29,6% de los fetos menores y del 22,2% de los fetos mayores y la incidencia de la lesión cerebral en el gemelo menor a los 6 meses de edad fue del 14,8%.

El tipo III presenta Doppler de la AU del feto menor con patrón oscilante entre ciclos de diástole cero o reversa y ciclos con diástole positiva (ciclos con duración de segundos a pocos minutos). Este patrón oscilante es el resultado de una coyuntura de factores como: anastomosis placentarias AA de gran calibre, gran discrepancia entre los pesos fetales y una corta distancia entre las inserciones de los cordones umbilicales. La RCF selectiva del tipo III tiene evolución clínica imprevisible, un significativo aumento de la incidencia de muerte del feto menor (15,4% de los casos del tipo III presentan óbito intraútero horas o días después del examen ultrasonográfico normal).

La imprevisibilidad descrita en este tipo de patología está correlacionada con acontecimientos agudos como hemorragia en el feto menor (un corto período de bradicardia o hipotensión de este feto puede resultar en exanguinación debido a las conexiones AA de gran calibre) y lesión cerebral en el feto mayor debido a la hipovolemia (19 a 19,7% de los casos tipo III) (14,16). El deterioro fetal en el tipo III se detecta en sólo el 10,8% de los casos y presentan lesión cerebral al nacimiento 2% de los fetos menores y casi el 20% de los fetos mayores (14,16). Se describe en la literatura que se debe realizar evaluación Doppler velocimétrica semanal en el tipo III. La resolución electiva con 32 semanas gestacionales para los casos con gran discrepancia entre los pesos fetales y resolución de la gestación con 34 semanas para las formas blandas, con diferencia no importante entre los pesos fetales. Una vez detectado el deterioro del feto menor, se propone aplicar la terapia fetal intervencionista como en el tipo II. Quintero y colaboradores (14,15) describen un estudio comparativo entre conducta expectante y dicorionización / ablación vascular placentaria a láser, reportando que no existen diferencias en las tasas de mortalidad, pero con incidencia del 0% de lesión cerebral en el grupo abordado por esta técnica intervencionista contra el 13,6% de lesión cerebral en el grupo sometido a conducta expectante.

En resumen, se reporta un el caso clínico de gemelares que registran complicación de monorionicidad. Presentaron gran diferencia ponderal entre los fetos desde el inicio del segundo trimestre. La ausencia de la secuencia oligo-polidramnios y el peso del feto menor por debajo del percentil 10% definió el diagnóstico como RCF selectiva. La posterior clasificación del caso como del tipo I, permitió predicción de riesgos y seguimiento adecuado. La vigilancia Doppler velocimétrica periódica cumplió, en este caso, su propósito de evitar los resultados perinatales más temidos, como la muerte fetal o lesión de parénquima cerebral de uno o ambos fetos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collins, J. Global epidemiology of multiple birth. *Reproductive biomedicine online*. 2007,15 (Suppl. 3):45-52.
 2. Sepulveda, W; Sebire, NJ; Hughes, K; Kalogeropoulos, A; Nicolaides, KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(3):439-441.
 3. Assunção, RA de. Perfil clínico-epidemiológico das gestações gemelares com parto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2003 a 2006. Dissertação [Mestrado] - Universidade de São Paulo, 2008. 139p.
 4. Victoria, A; Mora, G; Arias, F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 97(2): 310-315.
 5. Sebire, NJ; Snijders, RJM; Hughes, K; Sepulveda, W; Nicolaides, KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997; 104(10):1203-1207.
 6. Monteagudo, A; Ilan, ETT; Shubhra, S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994; 170(3):824-829.
 7. Lewi, L; Gucciardo, L; Huber, A; Jani, J; Miegheem, TV; Doné, E; Cannie, M; Gratacós, E; Diekmert, A; Hecher, K; Lewi, P; Deprest, J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early-and late-onset discordant growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008; 199(5): 511-e1.
 8. Quintero, RA; Morales, WJ; Allen, MH; Bornick, PW; Johnson, PK; Kruger, M.. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*. 1999; 19(8):550-555.
 9. Acosta-Rojas, R; Becker, J; Munoz-Abellana, B; Ruiz, C; Carreras, E; Gratacos, E. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007; 96(2):98-102.
 10. Barini, R. História natural das gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas com e sem transfusão feto-fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(6):273-8.
 11. De Paco, Catalina; Oliva, R; Miguel, M; Blanco, JE; Delgado, JL. Gestación gemelar. corionicidad. diagnóstico, manejo e implicaciones pronósticas. *Actualización Obstetricia y Ginecología*. 2009
 12. Russell, Z; Quintero, RA; Kontopoulos, EV. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007; 12(6):439-449.
 13. Valsky, DV; Eixarch, E; Martinez, JM; Crispi, F; Gratacós, E. Selective intrauterine growth
-

restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010; 15(6):342-348.

14. Gratac, E; Lewi, L; Munoz, B; Acosta-Rojas, R; Hernandez-Andrade, E; Martinez, J. M; Carreras, E; Deprest, J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in mono-chorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007; 30(1):28-34.

15. Quintero, RA; Bornick, PW; Morales, WJ; Allen, MH. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001; 185(3):689-696.

16. Ishii, K; Murakoshi, T; Takahashi, Y; Shinno, T; Matsushita, M; Naruse, H; Torii, Y; Sumie, M; Nakata, M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2009; 26(3):157-161.

RESTRICCION DEL CRECIMIENTO FETAL: FACTORES ESTRESANTES Y CONSECUENCIAS

Dr. Percy Pacora Portella¹

Dr. Manuel Ticona Rendon²

Dra. Diana Huanco Apaza³

1. Médico Gineco-Obstetra. Maestro en Salud Pública y Salud Global. Profesor Asociado. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Wayne State University, Detroit , Michigan.

2. Médico Pediatra y Neonatólogo. Doctor en Medicina y Salud Pública. Profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional Jorge Basadre de Tacna.

3. Obstetra. Doctora en Salud Pública. Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

INTRODUCCIÓN

La restricción del crecimiento fetal (RCF) es el resultado de la falla del feto para alcanzar su potencial de crecimiento debido a la transferencia deficiente de nutrientes de la madre al feto (1-3), a enfermedad vascular (4), a causas genéticas (5), a tóxicos/ ambientales (6-9), a agentes infecciosos (10), a trastornos endocrinos (11) y a los factores psicosociales (12-13).

Sólo el 5% del total de dinero invertido en la investigación en salud se destina a los programas de investigación en los países en vías de desarrollo , pese a que los países en vías de desarrollo representan el 76% de la población mundial, el 99% de las muertes maternas, el 95% de las muertes infantiles , el 98% de las muertes perinatales, el 95% del crecimiento mundial, el 96% del bajo peso al nacer, el 99% de los niños con restricción del crecimiento fetal y el 99% de los embarazos en la adolescencia (14). En estos países nacen cada año alrededor de 30 millones de neonatos con restricción del crecimiento fetal (15).

El examen fetal por ultrasonido es la forma más eficaz disponible para el diagnóstico de restricción del crecimiento fetal, pero este examen no está disponible en los países en vías de desarrollo. (2, 14) En consecuencia, el diagnóstico de crecimiento fetal normal se basa en la comparación de la medida antropométrica neonatal con el estándar obtenido de niños que se consideran sanos porque provienen de madres sin complicaciones en el embarazo. En la práctica, el neonato se considera con RCF cuando el peso al nacer está por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (1).

En comparación con los recién nacidos de crecimiento adecuado, las tasas de mortalidad perinatal en los recién nacidos con restricción del crecimiento son de 6 a 10 veces mayor y las tasas de mortalidad perinatal se han reportado hasta de 120 por 1.000 nacidos vivos para todos los casos de RCF y de 80 por 1000 nacidos vivos tras la exclusión de los niños con anomalías. Tanto el 53% de nacidos muertos prematuros como el 26 % de los mortinatos a término presentan crecimiento restringido. Además, la incidencia de asfixia durante el parto puede ocurrir hasta en el 50% de los fetos sobrevivientes (1). Por otra parte, los estudios epidemiológicos han de-

mostrado la asociación entre la restricción del crecimiento fetal con enfermedades crónicas del adulto, tales como deterioro del lenguaje, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, las enfermedades del corazón y las nefropatías (16-18). Por lo tanto, es extremadamente importante hacer el diagnóstico de restricción del crecimiento fetal con el fin de prevenir futuras morbilidades (1). El propósito de este estudio es determinar la incidencia, los factores de riesgo y el resultado perinatal del RCF en los hospitales públicos de Perú utilizando la curva de crecimiento fetal peruana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles transversal y analítico incluyendo 9.777 recién nacidos con restricción del crecimiento fetal (RCF) en 29 hospitales públicos del Ministerio de Salud del Perú, que nacieron a partir de 1 enero a 31 diciembre del 2008. RCF fue diagnosticado cuando el peso al nacer del bebé estaba por debajo del percentil 10, y adecuado para la edad gestacional (AEG) cuando el recién nacido estaba entre el percentil 10 y 90 utilizando la curva de crecimiento fetal del Perú (19).

Se estimó la incidencia de RCF por cada 100 nacidos vivos para cada hospital y región natural (costa, sierra y selva). El análisis bivariado de los factores de riesgo se realizó comparando los recién nacidos con RCF (casos) y los recién nacidos con AEG (controles), mediante el odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%. El riesgo se consideró significativo cuando el intervalo de confianza fue mayor que 1. Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el Sistema de Información Perinatal (SIP2000).

RESULTADOS

Entre los 96.444 neonatos que nacieron en 2008 en los 29 hospitales públicos del Perú, 9777 neonatos (10,1 %) presentaron restricción del crecimiento fetal. La incidencia de RCF oscila de 4% en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna a 23,1 % en el Hospital de Huancavelica. La incidencia de RCF en la costa fue 8,1 %, en la sierra de 12,1 % y en la selva, 14,6 % (Tabla 1).

La frecuencia de los factores estresores del retardo del crecimiento fetal en el Perú, en orden decreciente, fueron los factores: nutricional (92,1%), psicológico (84,8%), social (53,0%), anatómico (63,7%), toxicidad/ambiental (52,9%), metabólica (33,5%), vascular (29,8%) e infeccioso (14,1%)

Las embarazadas con hemoglobina mayor de 14,5 g / dl y menor que 9 g / dl fueron significativamente más propensas a tener un feto con retraso del crecimiento fetal. Las fectantes nulíparas y las de seis o más partos se asociaron significativamente a un feto con retraso del crecimiento. Las embarazadas que viven a más de 2.000 metros sobre el nivel del mar se asociaron significativamente a un parto de un feto con retraso del crecimiento fetal.

Los factores estresores modificables [sociales (17,7%), psicológico (11,0 %), nutricional (25,6%), tóxico/ambiental (18,4%), metabólicas (0,2%) e infeccioso (3,1%)] están presentes en el 75,8% de todos los casos de restricción del crecimiento fetal en la población, lo que significa que una

intervención psicosocial, nutricional, política y médica puede disminuir un 75% de los fetos con restricción del crecimiento fetal.

Tabla 1. Restricción del crecimiento fetal en 29 hospitales públicos del Perú 2008

	HOSPITAL	Número de neonatos vivos	Número de neonatos con RCF	Incidencia de RCF x 100 nacidos vivos
	29 HOSPITALES DEL MINISTERIO DE SALUD	96,460	9,777	10.1
COSTA = 8.1%	H. de Apoyo de Sullana	4,093	583	14.2
	H. María Auxiliadora de Lima	8,696	789	9.1
	H. Belén de Trujillo	3,557	314	8.8
	H. Regional de Ica	1,841	160	8.7
	H. Regional Docente de Trujillo	3,402	290	8.5
	H. Nacional Hipólito Unanue de Lima	8,605	686	8.0
	H. San Bartolomé de Lima	6,991	504	7.2
	C.S. Kennedy de Ilo	639	42	6.6
	Instituto Materno Perinatal de Lima	17,047	1,084	6.4
	H. Regional de Tacna	3,676	145	3.9
SELVA = 12.1%	H. Regional de Loreto	2,675	386	14.4
	H. Regional de Pucallpa	2,795	359	12.8
	H. de Apoyo de Iquitos	3,544	445	12.6
	C. Materno Perinatal de Tarapoto	2,144	243	11.3
	H. de Apoyo Yarinacocha	2,150	228	10.6
	H. Santa Rosa de P. Maldonado	1,484	134	9.0
SIERRA = 14.6 %	H. de Apoyo de Huancavelica	546	126	23.1
	H. Regional de Cajamarca	2,343	471	20.1
	H. El Carmen de Huancayo	1,855	363	19.6
	H. Regional de Ayacucho	2,872	466	16.2
	H. Antonio Lorena del Cusco	1,557	232	14.9
	H. Regional del Cusco	2,728	397	14.6
	H. Hermilio Medrano de Huánuco	668	97	14.5
	H. Subregional de Andahuaylas	1,225	175	14.3
	H. D. Alcides Carrión de Huancayo	2,697	379	14.1
	H. Víctor Ramos de Huaraz	1,970	270	13.7
	H. M. Núñez Butrón de Puno	1,517	203	13.4
	H. Goyeneche de Arequipa	2,306	167	7.2
	H. de Moquegua	837	39	4.7

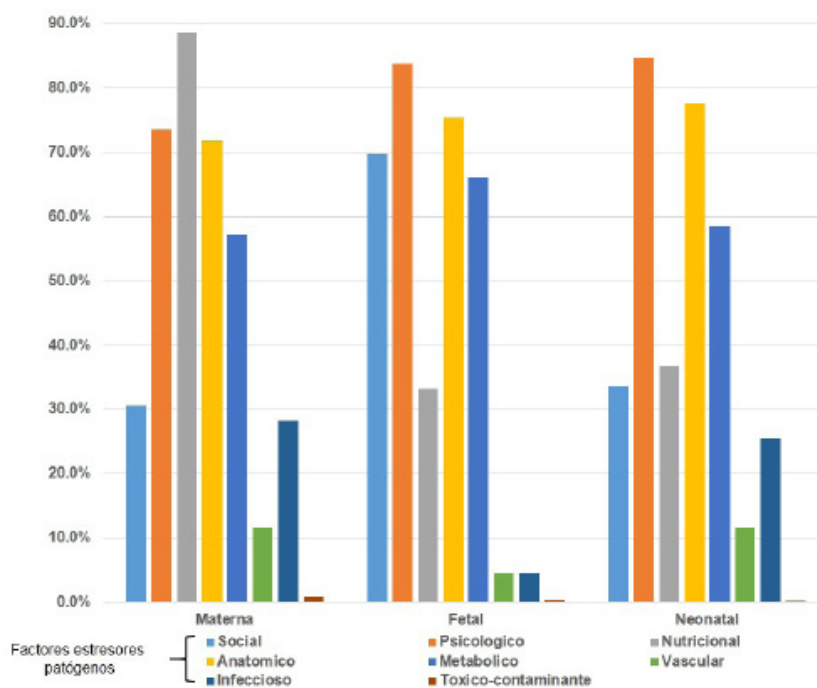


Figura 1. Factores estresores patógenos

DISCUSIÓN

Los hospitales públicos del Ministerio de Salud del Perú brindan cuidados a un 70% de la población peruana. El treinta por ciento de la población peruana es atendida por el Sistema de Seguridad Social, hospitales de las Fuerzas Armadas y Policiales y Clínicas Privadas. Por lo tanto, los resultados que se presentan en este estudio son un estimado del 70 % de la población peruana en el año 2008 (20).

Entre los nacidos vivos en los hospitales públicos del Perú, la incidencia de RCF fue de 10,1%, que es similar a los países de América Latina en su conjunto, porque la definición se basa por lo general en el peso al nacer por debajo del percentil 10 de la tabla de crecimiento (21-23). Por lo tanto, hemos utilizado los resultados de pequeño para la edad gestacional (PEG) como representativo para RCF. Uno por ciento de los recién nacidos tienen RCF en los países en vías de desarrollo y es responsable de la mayoría de los neonatos con bajo peso al nacer, mientras que la incidencia de RCF en los países desarrollados es del 2% y es el responsable de la mayoría de los partos prematuros (21).

La incidencia de RCF fue de 8,1% en la costa, 12,1% en la sierra y 14,6% en la selva del Perú. La frecuencia de RCF por región peruana está asociada al nivel socioeconómico de la población. La nutrición materna, la calidad de la atención prenatal y la tasa de enfermedades crónicas maternas durante el embarazo son favorables en la costa, son menos favorables en selva y definitivamente no son buenos en la sierra del Perú. (20, 24). De hecho, la restricción del crecimiento fetal, como cualquier enfermedad humana, es la consecuencia de la interacción entre la herencia y el medio ambiente, la cual está influenciada por la presencia de ocho tipos de factores estresores.

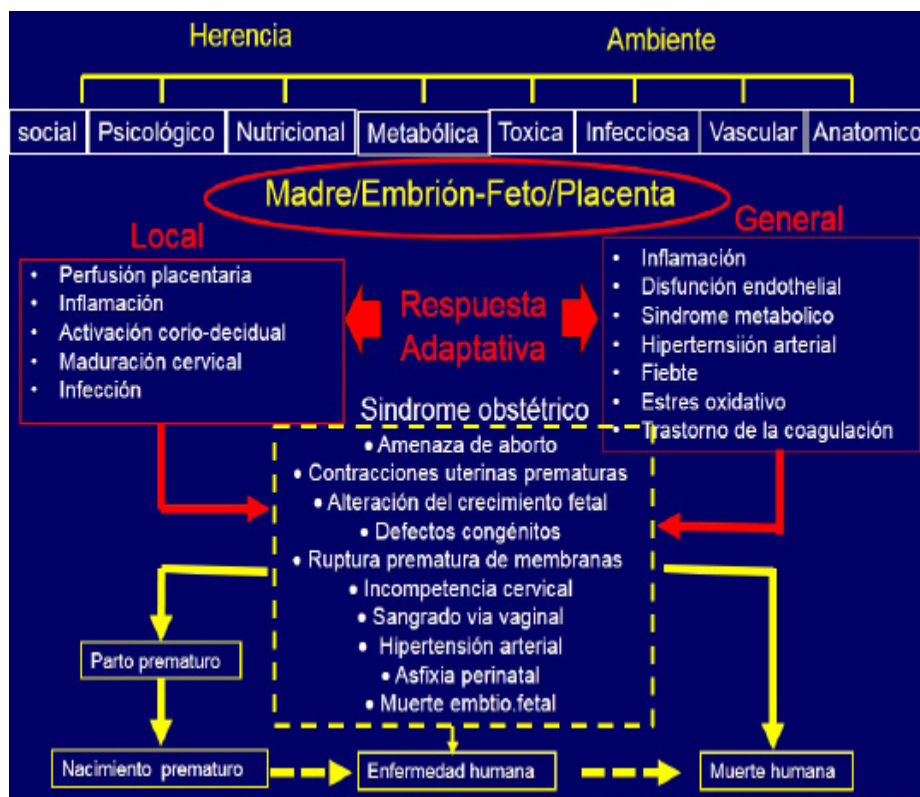


Figura 2. Factores hereditarios y ambientales

Factor nutricional: Noventa y dos por ciento de RCF (9006/9777) se asociaron a factores nutricionales, como la estatura materna inferior a 156 cm, el IMC materna inferior a 18,5 kg/m² y la anemia. Sin embargo, la anemia se asoció significativamente con RCF cuando se encontraba en el rango de moderada a grave (Hb < 9g/dl) (tabla 3). Estos resultados están de acuerdo con un meta-análisis de 12 estudios, donde se ha encontrado que la anemia materna de moderada a severa, pero no anemia leve, se asoció con un aumento del 53% en el riesgo de que el recién nacido sea PEG. (25) El riesgo aumentado de la anemia de moderada a severa se asoció con una mayor edad gestacional en la segunda medición de la hemoglobina, con IMC < 19,9 kg/m², con vivir sin pareja, con menos de cinco consultas prenatales, con el primer parto, con la multiparidad y la pre-eclampsia. (26)

Factor psicológico: Aunque los trastornos psicológicos no se registraron en la historia materna y perinatal, hemos utilizado las variables de madre soltera, nuliparidad y 6 o más partos como subrogados de los factores psicológicos, porque estas mujeres tienen un alto nivel de aumento del estrés y cada variable se asocia de forma independiente con un resultado perinatal pobre. (27-29) Por otra parte, las mujeres con estas características son más propensas a cometer suicidio, sobre todo cuando son menores de 20 años (30).

La nuliparidad y la gran multiparidad (más de cinco partos) se asociaron significativamente con RCF en el Perú. Ahora se sabe que la paridad no es en sí un factor de riesgo independiente para el RCF. Las mujeres nulíparas y gran multíparas que pertenecen a la población económicamente estable y que pueden costearse una atención médica moderna, no son un riesgo importante (31). La asociación de las grandes multíparas con RCF refleja desventajas socioeconómicas, porque esta condición es más frecuente en la selva y la sierra del Perú, donde la educación sexual y el cuidado preconcepcional no es generalizada. (20) Los factores psicológicos y sociales están estrechamente vinculados en el desarrollo humano. Aceptamos que la madre soltera, la nuliparidad y gran multiparidad se incluyan en el factor social bajo el título de “estresor psicosocial”. La separación entre los factores psicológicos y sociales es sólo por razones académicas.

Factor Social: Hemos considerado el embarazo postérmino como representativo de la desventaja social debido a que el uso de la ecografía en el embarazo temprano para el diagnóstico preciso del tiempo del embarazo reduce considerablemente el número de embarazos postérmino en comparación con el diagnóstico basados en la fecha de última menstruación. (32) Proponemos que las mujeres con carencias sociales deben tener su parto antes de las 41 semanas con el fin de evitar la restricción del crecimiento fetal, la asfixia perinatal y la muerte perinatal.

Factor Infección: No hubo diferencias en la tasa de ausencia de control prenatal entre las mujeres embarazadas de un niño PEG (45%) y un niño AEG (45,2%). Por lo tanto, la ausencia de control prenatal no se asocia con retraso del crecimiento fetal (OR 1,0 IC 95%: 0,95 a 1,04) en el Perú. Con el fin de que la atención prenatal sea eficaz para disminuir la tasa de RCF, el cuidado prenatal debe comenzar en el primer trimestre del embarazo con contenidos que mejoren el estado nutricional materno, modifiquen las exposiciones tóxicas/medioambientales, controlen los trastornos metabólicos (diabetes mellitus) y traten los factores estresores infecciosos, tales como la tuberculosis, la sífilis y la infección del tracto urinario.

Factor tóxico/ambiental: Las mujeres embarazadas que viven en la sierra y en la selva del Perú se asocian significativamente a RCF. Una de las principales razones para este hallazgo puede ser la alta frecuencia de violencia doméstica y alcoholismo. El último censo peruano ha informado de que alrededor del 67%, 40% y 10% de las mujeres que viven en la sierra y la selva han sido víctimas de violencia psicológica, física y sexual, respectivamente, por parte de sus parejas masculinas. El último episodio de violencia ocurrido en los últimos 12 meses de los entrevistados se dio en el 15% de las mujeres que vivían en la sierra o en la selva del Perú. Nueve por ciento de las mujeres que viven en la sierra o en la selva del Perú informaron que su pareja era alcohólico y 53% de las veces fueron víctimas de violencia cuando sus parejas estaban en estado etílico. (20). La violencia doméstica (33), el tabaquismo activo o pasivo (34) y el alcoholismo (35) se asocian a RCF. A pesar de que el alcoholismo, la violencia doméstica y el tabaquismo no fueron informados en las historias maternas (tabla 2). Por lo tanto, la tasa de abuso de alcohol o drogas están subregistradas en el estudio actual.

El estudio reveló que vivir lugares con más de 2.000 m sobre el nivel del mar, se asocia con un riesgo potencial de RCF. El peso al nacer se correlaciona negativamente con la concentración de hemoglobina materna. Esto es consistente con el efecto bien conocido de la exposición a gran

altitud durante el embarazo, lo que aumenta tanto el hematocrito como la viscosidad de la sangre y reduce el peso al nacer. El 13% del cambio en el peso al nacer que puede ser atribuido al cambio en la concentración de hemoglobina asociada con incrementos en la altura. Por cada 1 000 metros de aumento en la altitud, la concentración de hemoglobina aumentó en 1,5 g/dL y el peso al nacer disminuyó en 117 g (36). El estudio actual muestra que vivir a una altitud moderada (2000-2999 metros) y a gran altura (3000 a 4000 metros) se asocia de manera significativa a la restricción del crecimiento fetal (tabla 5). La hipoxia asociada a la altitud (37), la violencia doméstica (12,33), los problemas con el alcohol de la pareja (38), el bajo nivel socioeconómico de los habitantes andinos (20) y la contaminación del aire (6-9) pueden explicar este fenómeno.

Factor metabólico: El síndrome metabólico caracterizado por el exceso de peso, edad mayor de 25 años en la población de América Latina y la hiperglucemia, también denominada diabetes gestacional o pre-diabetes, es un factor de riesgo para la enfermedad vascular en el embarazo, tales como trastornos hipertensivos en el embarazo, parto prematuro y bebés de gran tamaño (39). Así, el sobrepeso materno (IMC > 25 kg/m²) fue un factor protector para el RCF y la diabetes mellitus fue un factor de riesgo importante para el RCF en el estudio actual, pero la edad mayor de 34 años no lo fue.

Factor Vascular: La restricción del crecimiento fetal se asoció a un estresor vascular en el embarazo en el Perú en 29,8% de los casos. La RCF también se asocia a un mayor riesgo para el desarrollo a largo plazo de enfermedad cardiovascular en la madre (40,41). El estresor vascular en el embarazo se caracteriza por la presencia clínica de pre-eclampsia, eclampsia, desprendimiento de placenta, hemorragia después de las 22 semanas de gestación y parto pretérmino. El antecedente de un parto prematuro identifica a una población con un mayor riesgo cardiovascular. (42) En consecuencia, el parto prematuro debe ser considerado como un precursor de la enfermedad vascular en el feto y en la madre (43).

Hemoglobina materna superior a 14,5 g/dl es un marcador de la menor expansión del volumen plasmático y está asociada significativamente a RCF. Una hemoglobina materna alta (> 14,5 g/dl) está asociada a un aumento del riesgo de muerte fetal en 48%, a un aumento del riesgo del 66% de niños PEG y a un aumento del riesgo de 32% para la pre-eclampsia en la población peruana, ajustando la edad materna, la altitud, la educación materna, el estado civil, el IMC, la atención prenatal, la paridad, la pre-eclampsia, la diabetes gestacional, la cardiopatía e infección del tracto urinario (26).

Factor anatómico: Los factores anatómicos, como los genes, están asociados con RCF. El sexo del feto ejerce un efecto diferencial de la patología placentaria que media RCF. Hay una tendencia en los hombres a una patología inflamatoria en la interfase materno-fetal, que puede ser vinculada a un exceso del riesgo de enfermedad de la arteria coronaria después del parto. Por otro lado, la placenta de fetos femeninos muestra con más frecuencia infartos placentarios (44). En el estudio actual, el sexo femenino fue un factor significativo para RCF. Los fetos masculinos con RCF son más propensos a morir en el útero (45). Una segunda explicación podría ser que el peso del feto femenino es significativamente más pequeño y puede inducir a una sobreestimación de

la tasa de RCF. Sin embargo, debido a que se utilizó para la medición la tabla de crecimiento fetal peruana que se ajusta al sexo del feto (19), la segunda razón no es probable. El embarazo múltiple, polihidramnios, oligohidramnios, defectos de nacimiento y antecedente de bajo peso al nacer son factores anatómicos reportados por otros autores. (43, 47)

La razón por la que se incluye el antecedente de bajo peso al nacer como un factor anatómico se debe a que este antecedente puede ser un marcador genético para el RCF. Cuando se suman todos los factores estresores, la suma es superior al 100%, lo que significa que los factores estresores intervienen en conjunto. Los resultados en el período neonatal corroboran las graves consecuencias de haber nacido con RCF, como se ha informado en estudios anteriores. En el período neonatal, estos niños pueden presentar trastornos del lenguaje (16), rápida recuperación del crecimiento, composición corporal alterada, aumento de la adiposidad visceral y niveles bajos de adiponectina que predisponen a la enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta (17) y la nefropatía (18).

Aunque la suma de los factores modificables que explican el RCF a la población (psicológicos, sociales, nutricionales, infecciosas, metabólicas, tóxicas/ambientales) alcanza el 75%, las intervenciones psicosociales, nutricionales, políticas y médicas antes de las 12 semanas de gestación tienen el potencial de cambiar el efecto nocivo de todos los factores estresores humanos, incluyendo el factor anatómico y vascular. Por lo tanto, el apoyo nutricional y psicosocial temprano en el embarazo puede disminuir los defectos anatómicos, el bajo peso al nacer y niños PEG (46,66).

En conclusión, la incidencia de RCF en el Perú es 10,1%. El feto sano es el resultado de un equilibrio entre los factores estresores y la respuesta adaptativa de la madre y el feto. Cuando la respuesta de adaptación fisiológica es superada por factores estresores, se produce el retraso del crecimiento fetal. El feto con RCF está en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal que recién nacidos adecuados para la edad gestacional. Los factores modificables se asocian al 75% de fetos con RCF. Una intervención política, psicológica, nutricional y médica antes de las 12 semanas de gestación tiene el potencial de cambiar el efecto nocivo de todos los estresores humanos que afectan el crecimiento fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. Baschat AA, Galan HL, Gabbe S. Intrauterine Growth Restriction. Chapter 31 in *Obstetrics: Normal and Pregnancy problems*. 6th edition. (Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D, editors). Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2012, p. 706-741.
 2. Belkacemi L, Nelson DM, Desai M, Ross MG. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. *Biol Reprod*. 2010;83(3):325-31.
 3. Bergmann RL, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Undernutrition and growth restriction in pregnancy. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008; 61:103
 4. Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathology in fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(1):36-40.
 5. Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. Genetic factors in fetal growth restriction and
-

- miscarriage. *Semin Thromb Hemost*. 2005 ;31(3):334-45.
6. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, Mackenbach JP, Steegers EA, Miedema HM, Jaddoe VW. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*. 2012 ;120(1):150-6.
 7. Kippler M, Tofail F, Gardner R, Rahman A, Hamadani JD, Bottai M, Vahter M. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*. 2012;120(2):284-9.
 8. Pinto SM, Dodd S, Walkinshaw SA, Siney C, Kakkar P, Mousa HA. Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 ;150(2):137-41.
 9. Vardavas CI, Chatzi L, Patelarou E, Plana E, Sarri K, Kafatos A, Koutis AD, Kogevinas M. Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur J Pediatr*. 2010 ;169(6):741-8.
 10. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1989 ;73(4):576-82.
 11. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(2):243-7.
 12. Campbell J, Torres S, Ryan J, King C, Campbell DW, Stallings RY, Fuchs SC. Physical and nonphysical partner abuse and other risk factors for low birth weight among full term and preterm babies: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol*. 1999;;150(7):714-26..
 13. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 ;67(10):1012-24.
 14. CLAP-OPS-OMS. Retardo del crecimiento fetal: un grave problema de los países en desarrollo. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2001; 20(1) : 24-27
 15. Barros F, Victoria C. Increased blood pressure adolescents who were small for gestational age at birth: a cohort study in Brazil. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 676-81.
 16. Simić Klarić A, Kolundžić Z, Galić S, Mejaški Bošnjak V. Language development in preschool children born after asymmetrical intrauterine growth retardation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Mar;16(2):132-7.
 17. Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(3):215-24.
 18. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):898-910
 19. Ticona M, Huanco A. Curvas de crecimiento fetal propias del Perú y su efecto en la identificación de una nueva población neonatal de alto riesgo. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Serie Informe Técnico No. 73. Available at: http://www.bvs.ins.gob.pe/insprint/cindoc/informes_tecnicos/73.pdf
 20. INEI. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) 2011. Available at: <http://proyectos.inei.gob.pe/endes/2011/>
 21. De Onis N, Blosner N, Villar J. Levels and Patterns of intrauterine growth retardation in de-
-

- veloping countries. *European Journal of Clinical Nutrition* 1998; 52: S5 – S15.
22. Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires. Programa Materno-infantil. Sistema Informática Perinatal 1994-1996. La Plata, 1997.
23. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano: SIP. 10 años de datos (1985-1995), publicación científica N° 1329.
24. Ministerio de Salud del Perú. Normas de atención materno perinatal. Lima, 2008: en prensa.
25. Kozuki N, Lee AC, Katz J; Child Health Epidemiology Reference Group. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr.* 2012;142(2):358-62.
26. Gonzales GF, Tapia V, Fort AL. Maternal and perinatal outcomes in second hemoglobin measurement in nonanemic women at first booking: effect of altitude of residence in Peru. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:368571.
27. Shah PS, Zao J, Ali S, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Matern Child Health J.* 2011;15(7):1097-109.
28. Mortensen LH, Diderichsen F, Davey Smith G, Nybo Andersen AM. Time is on whose side? Time trends in the association between maternal social disadvantage and offspring fetal growth. A study of 1 409 339 births in Denmark, 1981-2004. *J Epidemiol Community Health.* 2009 ;63(4):281-5.
29. Samueloff A, Schimmel MS, Eidelman AI. Grandmultiparity. Is it a perinatal risk? *Clin Perinatol.* 1998 Sep;25(3):529-38. Review.
30. Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D. Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behaviour of offspring: a cohort study. *Lancet.* 2004 Sep 25-Oct 1;364(9440):1135-40.
31. Eidelman AI, Kamar R, Schimmel MS, Bar-On E. The grandmultipara: is she still a risk? *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(2):389-92.
32. Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, Gruenebaum A, Heimstad R, Heinonen S, Levene M, Salvesen K, Saugstad O, Skupski D, Thilaganathan B; World Association of Perinatal Medicine. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med.* 2010 ;38(2):111-9.
33. Asling-Monemi K, Naved RT, Persson LA. Violence against women and the risk of fetal and early childhood growth impairment: a cohort study in rural Bangladesh. *Arch Dis Child.* 2009 Oct;94(10):775-9
34. Hwang SH, Hwang JH, Moon JS, Lee DH. Environmental tobacco smoke and children's health. *Korean J Pediatr.* 2012;55(2):35-41.
35. Ornoy A, Ergaz Z. Alcohol abuse in pregnant women: effects on the fetus and newborn, mode of action and maternal treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 ;7(2):364-79.
36. Nahum GG, Stanislaw H. Hemoglobin, altitude and birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? *J Reprod Med.* 2004 Apr;49(4):297-305.
37. Gonzales GF. Impacto de la Altura en el Embarazo y en el Producto de la Gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012 Jun;29(2):242-9.
38. Cranford JA, Floyd FJ, Schulenberg JE, Zucker RA. Husbands' and wives' alcohol use disorders and marital interactions as longitudinal predictors of marital adjustment. *J Abnorm Psychol.* 2011;120(1):210-22.

-
39. Nuñez P, Pacora P. Diabetes Mellitus y Gestación. En Ginecología Obstetricia y Reproduccion Humana. Editor José Pacheco Romero, Segunda Edicion. Lima, Peru 2007. Texto de Ginecología , Obstetricia y Reproducción.(Ed. José Pacheco),REP SAC, Lima-Peru, 2007, p. 1169-1187. Available at: <http://www.slideshare.net/PercyPacora/documents>
 40. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension*. 2012 Aug;60(2):437-43
 41. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011;124(25):2839-46.
 42. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012 Feb;59(2):226-34.
 43. Lykke JA, Paidas MJ, Triche EW, Langhoff-Roos J. Fetal growth and later maternal death, cardiovascular disease and diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Apr;91(4):503-10.
 44. Walker MG, Fitzgerald B, Keating S, Ray JG, Windrim R, Kingdom JC. Sex-specific basis of severe placental dysfunction leading to extreme preterm delivery. *Placenta*. 2012 ;33(7):568-71
 45. Metaferia AM, Muula AS. Stillbirths and hospital early neonatal deaths at Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre-Malawi. *Int Arch Med*. 2009;2(1):25.
 46. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of Women's Nutrition before and during Early Pregnancy on Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 ;26 Suppl 1:285-301.
 47. Dellepiane N. Retardo de crecimiento fetal, incidencia y factores de riesgo. Hospital Angela I de Llano. Corrientes, Argentina. www.unne.edu.ar/cyt/2002/03-Medicas/M-075.pdf
 48. Bolzán A. Factores de riesgo del retardo de crecimiento fetal y prematurez en 2 Municipios de la ciudad de Buenos Aires. www.bago.com/sbp/revistacono/html/retardo.html.
 49. Gonzáles X, Faneite P, Salazar G. Retardo de crecimiento fetal (RCF): Incidencia y repercusión perinatal. *Rev Obst Gin Venezuela*. 1988; 48: 15-18.
 50. Malhausen G. Malnutrición intrauterina. *Rev Chilena de Pediatría*. 1993; 64 (1):26-30.
 51. Bianchi R, Aspillaga C, Pizarro D, Escobar D. Características materno neonatales del retardo de crecimiento fetal en la gestación de término según curva nacional de crecimiento fetal. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1991; 56 (6): 420-427.
 52. Neel N, Alvarez J. Factores de riesgo de malnutrición fetal en un grupo de madres y neonatos guatemaltecos. *Bol Of Sanit Panam*. 1991; 110: 112.
 53. Vega J. Factores de riesgo para bajo peso al nacer y retardo de crecimiento fetal en Santiago de Chile. *Rev Méd. Chile*. 1993; 121: 1210-1219.
 54. Adebami OJ, Evedeji GA, Owa JA, Ovelami OA. Maternal factors in the etiology of fetal malnutrition in Nigeria. *Pediatr Int*. 2007 Apr; 49(2):150-5.
 55. Verhoeff FH, Brabin BJ, Van Bouren S, Chimsuku L, Kazembe P, Wit JM, Broadhead RL. An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 2001 Aug; 55(8):682-9.
-

-
56. García P. Incidencia y factores asociados al retardo del crecimiento fetal, estudio de casos y controles. Instituto Materno Perinatal. XIII Congreso Peruano de Gineco Obstetricia. Lima, 2000.
 57. Mere J, Contreras H, Gutiérrez I, Rojas J. Factores de riesgo asociados al retardo de crecimiento fetal. *Ginecol Obstet*. Lima. 1999; 45 (4): 274-279.
 58. Gonzales I. Patologías asociadas en neonatos con retardo de crecimiento fetal en el Hospital Regional de Ica 2002-2003. XXIII Congreso Peruano de Pediatría. Trujillo-Perú. 2003.
 59. Romero C, Pajuelo A, Márquez M. Factores de riesgo asociado al nacimiento de pequeños para la edad gestacional. Víctor Ramos Guardia de Huaraz 2000-2002. XXIII Congreso de Pediatría. Trujillo Perú, 2003.
 60. Pacheco J. Retardo de crecimiento fetal. *Ginecología y Obstetricia (Perú)* 1995; 41 (2)
 61. Ventura-Juncá P, Juez G. Desnutrición intrauterina: identificación de una nueva población de alto riesgo con una curva de peso chilena. *Rev Med Chile* 1986; 114: 790-797.
 62. Pérez-Escamilla R, Polit E. Causas y consecuencias del retraso de crecimiento fetal en América Latina. *Bol Of Sanit Panam* 1992; 112 (6): 473-492.
 63. Bustelo SG, Zayas M, Valle G, Rodríguez A. Resultados perinatales del crecimiento fetal retardado. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2006; 32 (1).
 64. Vásquez J, Hernández Y, Farnot U. Caracterización de la madre del recién nacido con crecimiento fetal retardado. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003; 29 (2).
 65. Fernández L, Chávez R, Casanueva E, Barrera R, Ibarra M, Martínez C. Retardo en el crecimiento fetal y morbilidad neonatal. *Perinatol Reprod Hum* 1998; 12 (4): 197-202
 66. Ticona-Rendon M, Pacora-Portella P, Huanco-Apaza D, Ticona-Vildoso M. Retraso del crecimiento intrauterino en el Peru: factores estresantes y resultados perinatales en hospitales del Minsiterio de Salud. *Ginecol Obstet Mex* 2014;83:725-736.
-

FLUJOMETRIA DOPPLER EN VENAS PULMONARES FETALES

Dr. Alberto Sosa Olavarría

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Gineco Obstetricia y Ecografía Obstétrica.
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Carabobo.
Valencia. Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La flujometría Doppler constituye parte de la exploración ultrasonográfica de la unidad feto-placentaria, siendo un complemento indispensable tanto en la estrategia de cribado de patologías materno-fetales como en la evaluación y seguimiento de los fetos cuyo crecimiento se aparta de lo normal y en los portadores de ciertas cardiopatías capaces de repercutir sobre el rendimiento del corazón fetal, especialmente las que involucran la cámara izquierda tanto en su tractos de entrada como en los de su salida (3-15).

Correlación flujométrica entre ventrículo izquierdo y venas pulmonares

En concordancia con la dinámica flujométrica que impone el concepto de la banda miocárdica helicoidal de Torrent Guasp (1,2) y en especial la de la hélice apical o del ventrículo izquierdo, hemos postulado, para la hemodinámica fetal, la siguiente hipótesis, durante la fase del vaciado a través de la Aorta (Ao) por compresión y eyección (primer tiempo ventricular o sístole), el corazón al torcerse y desplazar la base hacia la punta, esta actúa como un pistón generando una poderosa fuerza de succión que contribuye al llenado del atrio izquierdo (complementado con la diástole atrial o segundo tiempo atrial), este llenado se mantiene en el feto durante todo el ciclo cardíaco dando origen a una onda de flujo en venas pulmonares donde todos sus componentes (S, E o D y A) son anterógrados, evento que no ocurre luego del nacimiento ni en la vida adulta, y durante la reposición de la unión atrio-ventricular y la destorsión de la banda se inicia fuerza de succión hacia el ventrículo (segundo tiempo ventricular o diástole), el cual adquiere su pre-carga en dos tiempos o fases (E y A), y en cuya fase final contribuye la compresión y eyección atrial (sístole atrial o primer tiempo atrial) (Figura N° 1). En consecuencia las ondas de flujo en venas pulmonares fetales presentan sus componentes, en condiciones normales, siempre anterógrados, a diferencia de las observadas en adultos y en circunstancias patológicas donde las ondas A son representadas como flujo en reversa.

Importancia de las OVF de Venas Pulmonares (OVFVsPs)

De manera esquemática podríamos resumir la importancia del estudio de las ondas de velocidad de flujo de vasos pulmonares periféricos (arteria y vena) en el feto de la siguiente manera:

1. Cribado y discriminación de cardiopatías congénitas.
2. Evaluación de Ritmo Cardíaco Fetal normal y patológico.
3. Evaluación del Rendimiento del Ventrículo izquierdo.
4. Descarte de retorno venoso pulmonar anómalo.
5. Utilidad del IP de VsPs en el CIUR.
6. Predicción y selección de requerimientos terapéuticos intrauterinos o en etapa neonatal

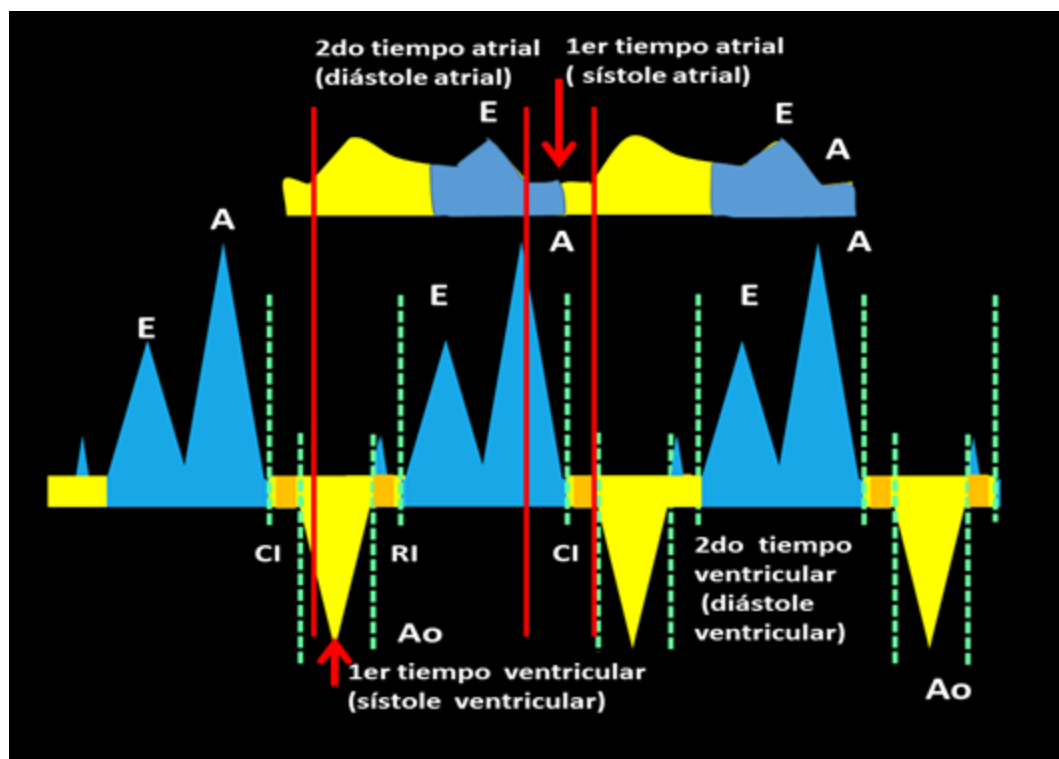


Figura 1. Correlación flujométrica entre ventrículo izquierdo y venas pulmonares. Primer Tiempo ventricular o de compresión y eyección, onda Ao sístole en la Aorta (en amarillo), que se corresponde con primera fase de llenado atrial (en amarillo). Se conoce como sístole máxima (Smax). Esta onda de vena pulmonar consta además de dos fases restantes que corresponden a onda E, o segunda fase de llenado atrial y onda A que se debe a la sístole atrial, el flujo durante la contracción atrial se mantiene anterógrado aún durante el tiempo de contracción Isovolúmica (CI). Segundo Tiempo ventricular, de llenado o de diástole, se presenta con dos ondas, Onda E: primera fase de llenado y onda A o segunda fase de llenado. Este tiempo se corresponde con el tiempo de vaciado atrial (primer tiempo atrial). Los colores azul y amarillo muestran tiempos de concordancia flujométrica entre ambos sectores, vena y ventrículo.

1. **Cribado y discriminación de cardiopatías:** basados en la necesidad de mejoras en la detección de cardiopatías congénitas (CsCs), en la falta de sensibilidad elevada de los métodos de detección actuales (TN, ductus venoso, reflujo tricuspídeo considerados de manera aislada) y en la aceptación de la existencia de recursos adicionales con los que se pueden mejorar los resultados en la detección temprana de ciertas CsCs, la circulación venosa pulmonar fetal ha capturado la atención médica, y numerosos estudios han demostrado que son factibles y fáciles de registrar ondas de velocidad de vena pulmonar (OVFPs) durante la gestación temprana y avanzada, existiendo publicaciones donde se propone la reversión de la onda A de la vena pulmonar como marcador de anomalía cardíaca (3), visto que el flujo sanguíneo de VsPs en los fetos con Hipoplasia de VI (SHVI), tuvieron una onda A invertida, y la velocidad de la onda S y la relación S/D eran mayores (>5.0) que los controles normales igualados ($P < 0,001$). Los autores encontraron 3

tipos de patrones de flujo sanguíneo de VsPs entre todos los fetos con SHVI. Tanto los casos con derivación de derecha a izquierda a través del foramen oval (FO) como los casos con derivación izquierda a derecha por FO restringido (FOR) los cuales mostraron los patrones trifásicos de VP con onda S anterógrada, onda D y onda A retrógrada. Sin embargo, este último grupo tuvo una mayor velocidad de la onda A retrógrada ($P < 0,001$), menor onda D ($P < 0,001$), y obviamente la relación $S/D > 5$ vinculada significativamente con el problema ($P < 0,001$).

En una serie de seis fetos (4) estudiados en nuestro centro, con anomalías cardíacas confirmadas y que se sometieron durante el primer trimestre a estrategia de cribado, incluida la vena pulmonar (OVFVsPs), la existencia de CsCs fue confirmada por la ecocardiografía tardía ampliada y en tres casos se realizaron autopsias fetales, en dicho trabajo, el ductus venoso (DV) y la translucencia nucal (NT) predijeron el 50% de los casos de CsCs, mientras que la combinación de marcadores identificó el 66,6% de los casos. Al agregar la valoración de la vena pulmonar, la tasa de detección aumentó a 83,3%.

El total de cinco de seis casos de CsCs tuvieron una reversión de la onda A de la vena pulmonar durante el embarazo temprano. El sexto caso y onda A anterógrada se describió como hipoplasia del ventrículo derecho con atresia tricuspídea tipo 1 y conducto arterioso persistente. Se concluye en que esta es la primera serie donde se comunica que la OVF de vena pulmonar con reversa diastólica podría ser utilizada como método de cribado de CC durante el embarazo temprano, y podría aumentar la detección de la tasa de anomalías cardíacas. En especial las que afectan a las cámaras izquierdas.

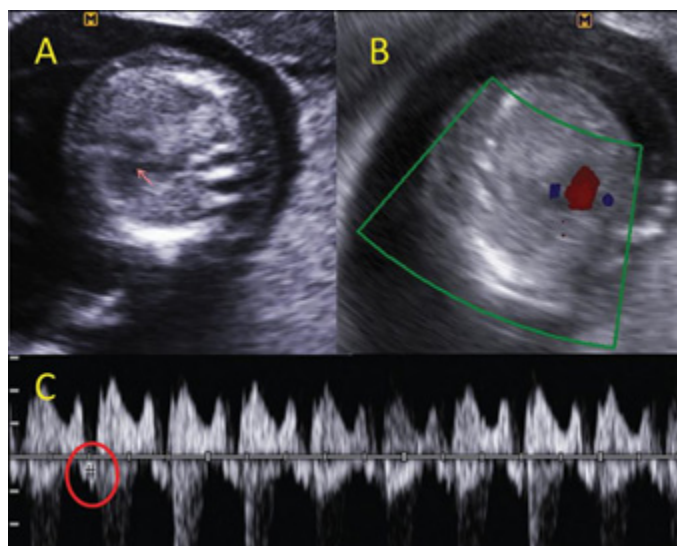


Figura N° 2. Arriba Onda de Velocidad de Flujo Doppler de vena pulmonar normal, debajo OVF de VP con onda A en reversa. Feto con atresia de la Aorta.

2. Evaluación de Ritmo Cardíaco Fetal normal y patológico: La incidencia de arritmias fetales se estima, según diferentes autores, en 20 por 1.000 fetos. El 90% de las arritmias tienen una evolución benigna, el 10% restante cursan con compromiso en la circulación fetal. El registro simultáneo de los vasos pulmonares periféricos (Vs y APsp) en el feto permite un diagnóstico preciso de las arritmias.

Las ondas se obtienen fácilmente con el equipo estándar de ultrasonido y se agrega al armamento de las técnicas de diagnóstico para la evaluación de las anomalías del ritmo cardíaco fetal. La arritmia fetal es una razón común para la remisión a la consulta de cardiología fetal, siendo las extrasístoles auriculares las más frecuentes, estas son reconocidas rápidamente por una onda "A" temprana (muesca temprana u onda retrógrada) que interrumpe la temporización A-A regular.

Los trastornos del ritmo resultan más fácilmente documentados por flujometría Doppler que por el modo M (TM), independientemente de la posición fetal. La morfología de las ondas "S" y "D" (o E y A) después de la contracción prematura varía: cuanto más tarde aparece el latido ectópico, más parecido a un ritmo sinusal. Carvalho y cols., (5) han utilizado el muestreo simultáneo de la arteria pulmonar periférica (APp) y la vena (VP) para estudiar los patrones de OVF y el intervalo aurículo-ventricular (AV) durante el ritmo sinusal (RS) en el feto, desde las 15 semanas de gestación hasta el término.

En este estudio se evalúa el uso de la técnica para el diagnóstico de ritmos anormales en el feto humano, además se pudo demostrar que independientemente de la posición fetal, fue posible obtener la señal flujométrica. Este enfoque de flujo Doppler no depende de la resolución de la imagen de las estructuras intracardiacas y puede aplicarse al nivel de la vista de cuatro cámaras, un plano de sección obstétrica estándar sobre el tejido pulmonar cerca de las paredes del atrio izquierdo. El uso simultáneo de flujo Doppler Color puede facilitar la búsqueda de dichos vasos. Se añade al armamento y complementa al flujo Doppler la modalidad tiempo-movimiento (TM).

El intervalo AV en ultrasonido actúa como un sustituto para el intervalo PR en el ECG (5). La relación VA con el intervalo AV da una idea de los mecanismos de la taquicardia. Las mediciones de los intervalos AV y ventrículo-auriculares (VA) permiten que la taquicardia supraventricular se clasifique como de intervalo VA corto o largo, análogo pero no idéntico a la taquicardia con PR corto o largo en el ECG.

Se considera que un intervalo VA corto (relación VA / AV < 1) es compatible con un mecanismo de reentrada AV asociado a una vía VA de conducción rápida, mientras que una taquicardia VA larga (relación VA / AV > 1) puede reflejar taquicardia sinusal, taquicardia ectópica auricular o un mecanismo de reentrada debido a una vía VA de conducción lenta.

Se formulan dos mecanismos posibles para explicar las taquicardias con VA largo, la historia natural (persistencia, taquicardia de PR largo) y la coexistencia de latidos ectópicos múltiples o en salva de la aurícula, así como corridas de bigeminismo atrial (taquicardia ectópica auricular).

Esta diferenciación permite la elección adecuada del medicamento para tratarla. La taquicardia supraventricular fetal puede subdividirse en varios grupos, siendo la más frecuente la taquicardia supraventricular reentrante y el flutter auricular.

La taquicardia fetal puede llevar a hidrops fetal, lo que aumenta el riesgo de muerte intrauterina, morbilidad perinatal y parto prematuro. El diagnóstico de taquicardia fetal puede ser un desafío y constituye una verdadera emergencia fetal, se han realizado varios estudios retrospectivos para determinar el mejor tratamiento; sin embargo, sigue habiendo un consenso sobre la mejor opción, la digoxina. La flecainida y el sotalol se usan comúnmente y tienen resultados favorables dependiendo de la edad gestacional, el bienestar fetal y la presencia o no de hidropesía. El tratamiento de manera oportuna puede revertir la taquicardia supraventricular a una frecuencia cardíaca fetal normal, y la hidropesía puede resolverse llevando el embarazo a término si se usan los medicamentos apropiados (6).

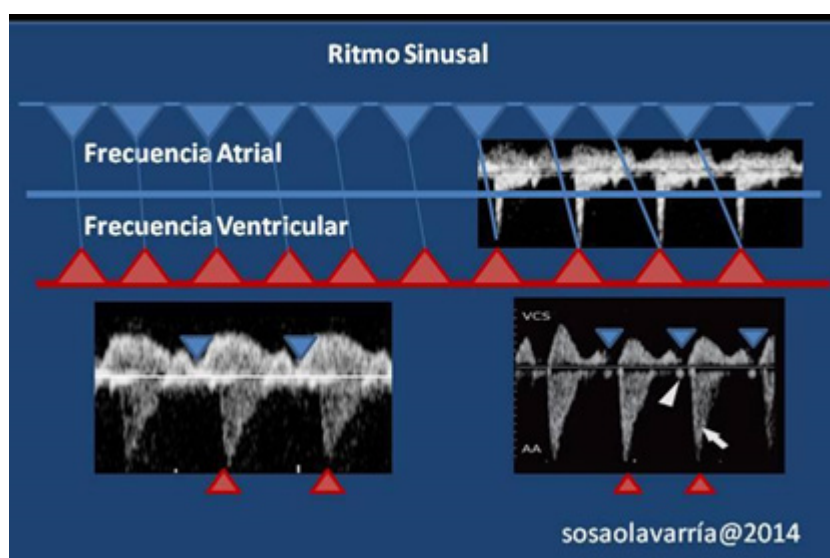


Figura N° 3. Ritmo Sinusal, frecuencia atrial en azul (venas pulmonares y centrales) sincronizada con frecuencia ventricular, en rojo (arteria pulmonar y Aorta). La onda A de la vena (fase inicial del llenado atrial) antecede ligeramente al inicio de la velocidad sistólica en arteria. Onda A venosa (punta de flecha), onda arterial (flecha).

3. Evaluación del Rendimiento del Ventrículo Izquierdo:

Fracción de Succión Atrial Izquierda (FSAI): Se definió como tiempo de succión el lapso con flujo anterógrado transcurrido entre el inicio de la onda A venosa y el inicio de la eyección sistólica en la arteria (7). En otras palabras es el tiempo de flujo venoso anterógrado que precede al inicio de la sístole arterial. Se obtiene mediante el registro simultáneo de ondas de flujo en arteria y vena pulmonares y la Fracción Porcentual (%) de Succión se calcula dividiendo el Tiempo de Succión (TS) entre el Tiempo de Llenado (TLL) y multiplicando por 100. Este valor representaría el aporte de la banda miocárdica al llenado del atrio izquierdo. Los valores de referencia se muestran en la figura N° 8.

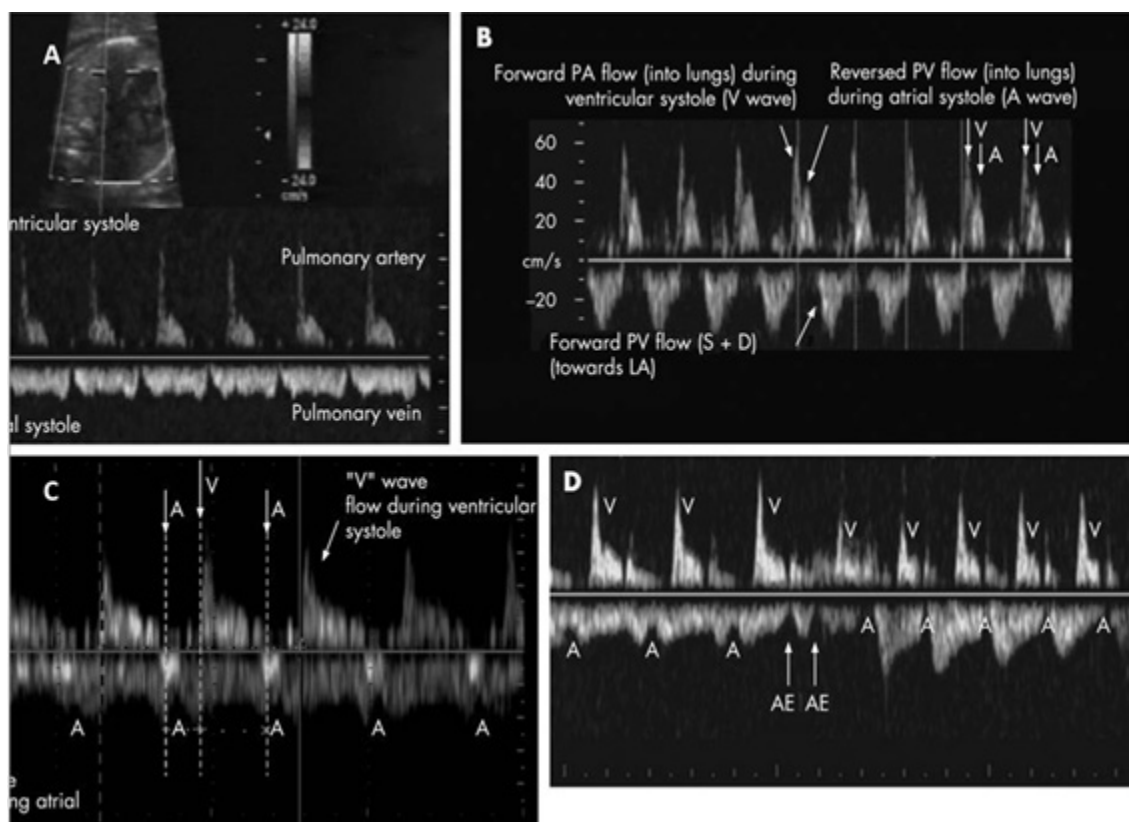


Figura N° 4: (A) Registro Doppler de onda pulsada de los vasos pulmonares durante el ritmo sinusal donde la sístole auricular corresponde a la reducción del flujo a la AI. (B-D) Taquicardia con conducción atrio-ventricular (AV) 1: 1. (B) Patrón característico observado con taquicardia ventrículo-auricular (VA) corta (~225 bpm, intervalo VA = 45 ms, intervalo AV = 225 ms, relación VA / AV = 0,2). El flujo de PV es detectado por debajo de la línea de base hacia la AI y por encima de la línea de base como flujo retrógrado a los pulmones (de ida y vuelta). (C) La taquicardia VA larga se asemejaba al ritmo sinusal (~ 190 bpm, intervalo VA = 209 ms, AV = 109 ms, relación VA / AV = 1,92). (D) Las extrasístoles auriculares (flechas) preceden a una taquicardia VA corta (frecuencia cardíaca ~ 210-220 bpm, intervalo VA = 130 ms, intervalo AV = 150 ms, relación VA / AV = 0,87). PA, arteria pulmonar; PV, vena pulmonar; LA, aurícula izquierda; AE, ectópico auricular. A sístole auricular, V sístole ventricular; D, diástole temprana, AV tiempo Atrio-Ventricular, VA tiempo Ventrículo-Atrial. Tomado de Carvalho y col. (5)

Los valores obtenidos para la Fracción de Succión Atrial Izquierda (FSAI) según la edad gestacional pudieron ser calculados en 122 casos y los valores obtenidos no muestran ninguna tendencia a medida que avanza la edad gestacional, antes por el contrario se dispersan de una manera bastante homogénea en función del tiempo, alrededor de una media de 25,79% con una desviación estándar de 3,73 (IC95%: 25.1-26.5). Estos resultados permiten inferir que la contribución al llenado de la aurícula izquierda, que como efecto surge de la succión ventricular ejercida hacia dicha cavidad, se mantiene constante entre las 19 y 38 semanas de gestación, y en consecuencia, que la potencialidad de desempeño de la banda miocárdica se logra tempranamente durante el embarazo.

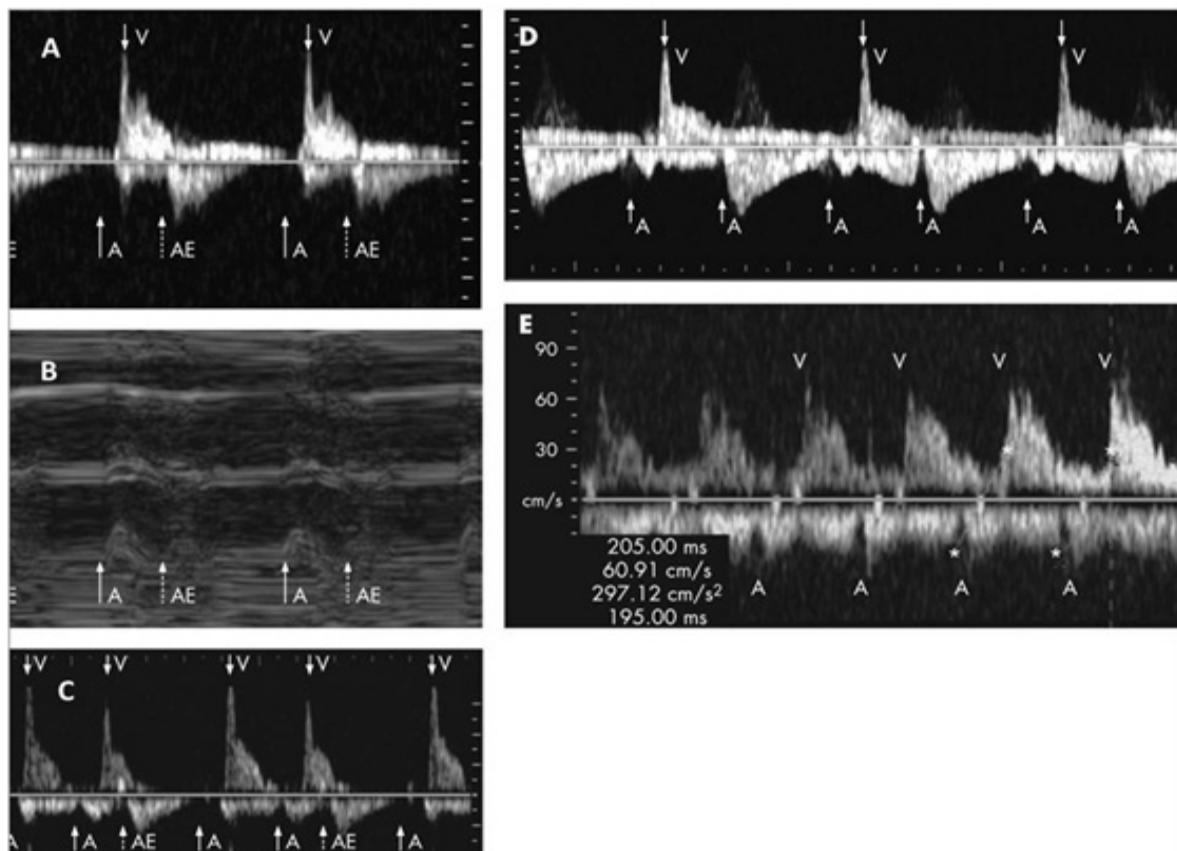


Figura N° 5. Registro Doppler de ondas pulsadas compuestas de los vasos pulmonares (A) y del modo M (B) del mismo feto con bradicardia (~80 lpm) debido al bigeminismo atrial bloqueado. OVF de vasos pulmonares de otros fetos (C-E) con trigeminismo atrial (C), bloqueo auriculoventricular (AV) 2: 1 y bloqueo AV de primer grado (E). En (C) observe un patrón regular de dos contracciones auriculares / sinusales seguidas de una frecuencia cardíaca ectópica no conducida, ~ 100-110 bpm. En (D) cualquier otra onda "A" no es seguida por una onda "V". En (E) la distancia entre asteriscos muestra el intervalo AV ~ 200 ms. A, sístole auricular; AE, ectópico auricular; V, sístole ventricular. Tomado de Carvalho y col. (5)

En el reporte de Caritas De Sousa y cols. (8) se pudo observar que la fracción de succión auricular izquierda es menor en fetos de mujeres diabéticas con fetos portadores de hipertrofia miocárdica, en comparación con fetos de madres diabéticas sin miocardiopatía hipertrófica en sus fetos y con el grupo control sin diabetes, probablemente debido a disfunción diastólica de la banda miocárdica helicoidal izquierda. Hubo una diferencia significativa en la media de la FSAI entre grupos (ANOVA, $p=0,008$). Se observaron diferencias significativas en la comparación de la FSAI del grupo hijos de madres diabéticas con o sin hipertrofia ventricular con respecto al grupo control sin diabetes ($0,16 \pm 0,05$ frente a $0,22 \pm 0,04$, $p=0,008$ y $0,16 \pm 0,05$ vs. $0,22 \pm 0,06$, $p = 0,029$ respectivamente). (Figura N°9)

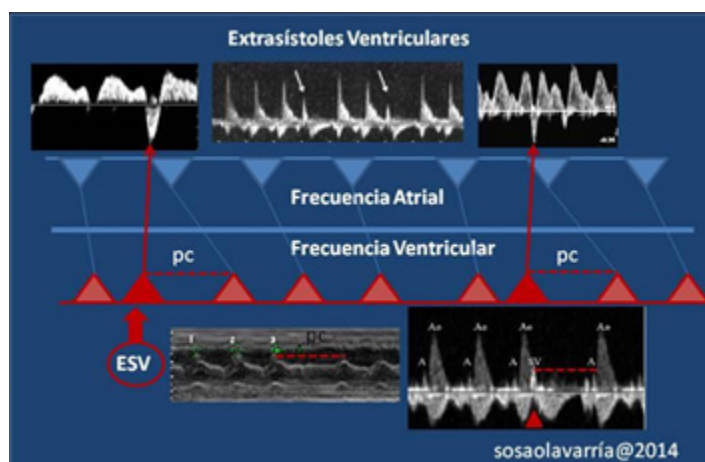


Figura N° 6. Extrasístoles ventriculares, actúan sobre la onda de la vena modificando su morfología y haciendo desaparecer su segunda fase con una onda en reversa. Nótese la pausa entre el pico precedente a la extrasístole y el siguiente pico sistólico arterial sinusal. En Modo M puede también registrarse el evento. Arriba y en el centro (flechas) la observación de latido ectópico ventricular en vasos pulmonares (VP)

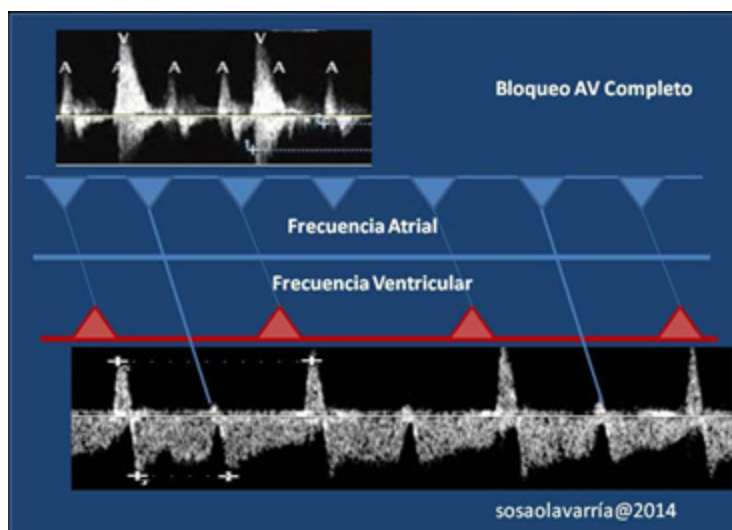


Figura N° 7. Bloqueo AV completo. Dos latidos atriales (A) entre uno y otro ventricular (V), o dos venosos (+) entre dos ondas A reversas

En el artículo de Bahlmann (9) realizado durante el período de observación de 18 a 41 semanas de gestación, se observó un aumento continuo en las velocidades máximas de flujo para la sístole ventricular (S), la diástole ventricular temprana (D u onda E), la contracción auricular (A) y la velocidad media ponderada por intensidad (Vmean) de 14,7 a 431,1; 12,5 a 426,2; 5,4 a 411,9 y 8,7 a 421,6 cm/s, respectivamente. Los índices venosos, sin embargo, mostraron una disminución con el aumento de la edad gestacional: $(S - A) / D$ o E de 0,9 a 0,7 y $(S - A) / V_{mean}$ de 1 a 0,9.



Figura N° 8. Registro simultáneo de arteria y vena pulmonar, donde se muestra el tiempo de succión ventricular (TS) y el tiempo de llenado atrial (TLL). Cálculo de la Fracción de succión Ventricular sobre el atrio izquierdo (FSAI) = TS / TE (tiempo de llenado atrial) x 100.

4. Descarte del drenaje Venoso pulmonar anómalo: La conexión venosa pulmonar anómala total es una cardiopatía congénita poco frecuente con una incidencia alrededor de 0.6 to 1.2/10.000 nacidos vivos y constituyen cerca del 0.7 to 1.5% de todos los defectos cardíacos. Cuatro tipos se describen en base al sitio de drenaje venoso pulmonar: 1. Supracardiaco, 2. Cardíaco, 3. Infradiafragmático y 4. Conexión mixta. En la mayoría de los casos de tipo supracardiaco, la confluencia venosa común drena a través de una vena vertical izquierda ascendente en la vena braquiocefálica o vena innominada, sigue hacia vena cava superior derecha y luego a la aurícula derecha. La conexión anómala de la confluencia venosa pulmonar directamente a la VCS derecha, especialmente la forma obstruida es una variante supracardiaca inusual y severa. Este drenaje anómalo de venas pulmonares es bien tolerado en el útero. Este hecho puede explicarse por las particularidades de la circulación pulmonar fetal: flujo sanguíneo pulmonar bajo, debido a la alta resistencia vascular pulmonar y flujo preferencial hacia el Ductus Arterioso. Después de la transición postnatal, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta y como resultado del flujo venoso sistémico y pulmonar que se mezcla en el corazón derecho, el recién nacido presentará cianosis.

El obstetra y el cardiólogo fetal deben ser cautelosos en los signos ecocardiográficos directos e indirectos de esta afección. El diagnóstico prenatal de DVPAT aislado es un reto. En la literatura se describen algunos signos indirectos y directos que sugieren el diagnóstico prenatal supracardiaco aislado. El signo inicial que se puede evidenciar en el tercer trimestre del embarazo es el predominio ventricular derecho, otro signo indirecto detectable en la vista de 4 cámaras es un pequeño tamaño auricular izquierdo y un aspecto posterior “liso” de la aurícula. La dilatación de la VCS y la detección de una vena adicional (vena vertical - en el DVPAT supracardiaco típico) en el plano CAPT o vista de 3 vasos tráquea (3VT) es útil. El Doppler a color de bajo flujo para identificar las venas pulmonares podría ser útil para mejorar el diagnóstico. Además, el flujo Doppler pulsado anormal en las venas pulmonares puede proporcionar información importante. La visualización de las cuatro cámaras y 3VT es de gran importancia y obligatoria en el diagnóstico de DVPAT supracardiaco aislado complementado del color Doppler y de imágenes de flujo Doppler pulsado de las venas pulmonares. Un diagnóstico prenatal de forma

aislada y obstruida es importante para la planificación adecuada del parto y la cirugía postnatal en un centro terciario, donde el recién nacido se somete a una cirugía de emergencia de corazón abierto mediante la realización de una anastomosis de lado a lado entre la confluencia venosa pulmonar y la aurícula izquierda. La conexión de la confluencia con el VCS debe ser ligada. Tongsong y cols. (11), proponen que la regla simple para el diagnóstico incluye los siguientes componentes: (1) el criterio principal, que es la ausencia de una conexión entre la vena pulmonar y la aurícula izquierda, y (2) al menos uno de los siguientes criterios menores: (a) la presencia de una confluencia vascular detrás de las aurículas, (imagen vascular fusiforme retro auricular) (b) formas de onda Doppler espectrales anormales en las venas pulmonares, (c) una pared de la aurícula izquierda posterior lisa, (d) aumento del espacio retroatrial, (e) un seno coronario dilatado (tipo cardíaco), (f) una vena cava superior o vena braquiocefálica dilatada, y (g) un vaso adicional en la vista de tres vasos y tráquea o una vena descendente vertical hacia la región infradiafragmática. En resumen, la simple regla descrita es útil para aumentar el número de diagnósticos prenatales precisos.

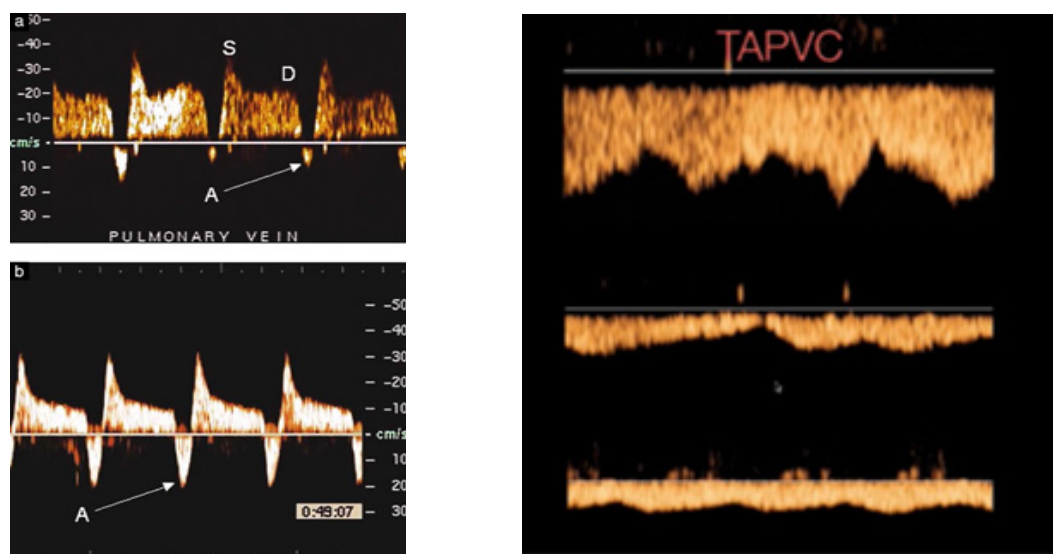


Figura N° 9. La forma de onda Doppler venosa pulmonar en dos fetos con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico y casi patente (a) y restrictiva (b) foramen oval. Comparar la diferencia en el flujo diastólico final inverso (A) y los cambios en la forma de la onda de la velocidad de flujo. S, velocidad sistólica; D, velocidad diastólica. Imagen inferior, ondas de Velocidad de flujo en venas pulmonares normales (izquierda) y en caso de drenaje anómalo (TAPVC). (Lenz-Chaoui.12)

Lenz y Chaoui (12) reportan que fetos con total drenaje anómalo venoso pulmonar infradiafragmático mostraron un patrón de flujo Doppler de vena pulmonar continuo en lugar de la típica forma de onda de patrón pulsátil. En fetos con aurícula izquierda obstruida y foramen oval restrictivo, se encontró una velocidad A invertida y un PIV aumentado. En cinco de los ocho fetos con obstrucción del tracto de salida izquierdo, pero con válvula mitral patente, el PIV aumentó. En los otros grupos no hubo cambios obvios en los parámetros Doppler. Este es, hasta

donde sabemos, el estudio más amplio sobre flujometría Doppler venoso en fetos con diferentes anomalías cardíacas. Los resultados apoyan la conclusión de que los cambios hemodinámicos en las venas pulmonares se producen en el útero ya en el segundo trimestre y podría explicar los cambios crónicos en las venas pulmonares, el empeoramiento neonatal o postoperatorio en algunas anomalías del corazón.

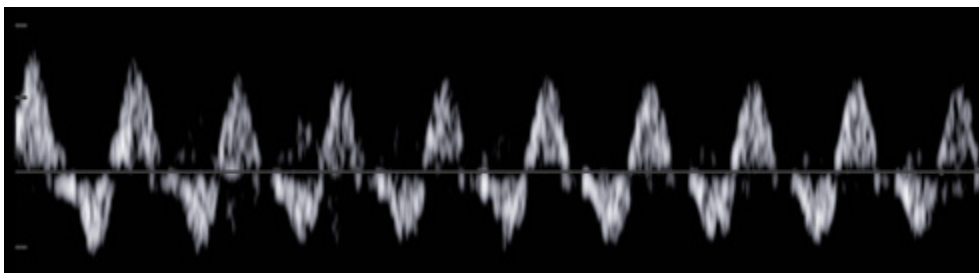


Figura N° 10. La forma de onda Doppler venosa pulmonar en un feto con hipoplasia del corazón izquierdo y foramen oval cerrado. La forma de onda de la velocidad de flujo muestra un patrón de ida y vuelta. S, velocidad sistólica, A, contracción atrial.

5. Predicción y selección de requerimientos terapéuticos intrauterinos o en etapa neonatal:

Los hallazgos ecográficos prenatales de un aumento del flujo sanguíneo venoso pulmonar y de la válvula aplanada del FO fueron más frecuentemente asociados con la necesidad postnatal de un procedimiento de Rashkind (SAE) dentro de las 24 horas de vida (13). En el trabajo de Divanović y cols. (14), se registra la incidencia de hipoplasia del corazón izquierdo en 0,16 a 0,36 por cada 1.000 nacidos vivos, con un 6% a un 20% de los lactantes con un tabique auricular restrictivo o intacto (RAS), generalmente bien tolerados en el útero. Estos niños a menudo experimentan hipoxemia postnatal severa e hipertensión auricular izquierda, lo que puede conducir rápidamente a un colapso cardiovascular si no se realiza una septostomía auricular de emergencia (SAE). La identificación prenatal de estos lactantes es importante porque a menudo afecta el asesoramiento y la estrategia de entrega de estas madres. En la era actual de terapia fetal, algunos centros han realizado cesáreas en un quirófano pediátrico o un laboratorio de cateterismo híbrido para acortar aún más el intervalo entre el parto y el SAE. En este escenario, el diagnóstico prenatal exacto de RAS en lactantes con obstrucción crítica del corazón izquierdo (OCCI) es fundamental en la selección de pacientes para intervenciones en cardiopatía fetal o una cesárea materna para asegurar una intervención oportuna en el septo auricular. Los autores señalan que el diagnóstico prenatal de un septo auricular restrictivo (SAR) tiene en cuenta múltiples factores, incluyendo la aparición bidimensional del septo, el gradiente a través de la derivación interauricular y los patrones de flujo del Doppler venoso pulmonar (DVP). Los patrones de flujo de DVP se han evaluado tanto en fetos normales como en fetos con OCCI. La mala supervivencia a corto plazo a pesar del diagnóstico prenatal de SAR ha llevado a centros selectos a realizar septoplastia auricular en el útero para aliviar la hipertensión auricular izquierda, evitando así teóricamente los cambios irreversibles en la vasculatura pulmonar.

La viabilidad de una nueva estrategia de administración o intervención in útero depende no sólo de la capacidad para ejecutar estas intervenciones, sino también de la capacidad de predecir con exactitud en la gestación temprana cuáles bebés requerirán SAE. El reporte de Ivanovic (14) demuestra que los patrones de flujo de PVD, en el marco de una comunicación interauricular pequeña o ausente, son capaces de identificar de manera fiable los fetos con OCCI que necesitarán SAE, tanto en el segundo y tercer trimestre. Coincidimos con Escribano y cols., (15) en que el intervencionismo cardiaco fetal se ha consolidado como una opción para ciertas cardiopatías congénitas cuya evolución intraútero conduce a escenarios que implican una elevada morbimortalidad. La valvuloplastia aórtica y pulmonar para las obstrucciones severas de las válvulas sigmoideas así como la atrioseptostomía (SAE) en casos de hipoplasia ventricular izquierda con restricción al flujo interatrial pueden permitir modificar la historia natural de estas cardiopatías y ofrecer una mejora en su pronóstico postnatal. A pesar de contar con más de 20 años de historia, la experiencia acumulada en este campo todavía es limitada. El aumento en el número y en la precocidad de los diagnósticos prenatales, el perfeccionamiento de los métodos de selección de candidatos y la concentración de procedimientos en centros con experiencia son piezas básicas en la consolidación de estas técnicas.

6. Índice de pulsatilidad de VsPs en el CIUR

El índice de pulsatilidad del flujo venoso pulmonar en fetos con restricción de crecimiento es mayor que en fetos normales, probablemente como resultado de la alteración de la dinámica auricular izquierda secundaria o no a la disfunción diastólica ventricular izquierda fetal. La PVPI media en fetos IUGR fue de $1,31 \pm 0,41$, y en controles fue de $0,83 \pm 0,11$ ($P < 0,001$). (16)

Conclusiones

La arquitectura del miocardio ventricular en una doble hélice (basal y apical), cuya despolarización secuencial conduce a la torsión del corazón con el desplazamiento apical de su base, ha permitido redimensionar algunos conceptos acerca del ciclo cardíaco, pudiéndose hablar de tiempos atriales y ventriculares contrapuestos según las fuerzas de succión y llenado con las de compresión y vaciado. Las diferencias del corazón fetal, donde privan un trabajo o gasto cardiaco combinado, un corazón acoplado a una red en paralelo, una frecuencia elevada y un diferencial de impedancias supra e infraístmicas, con características flujométricas propias tanto en cavidades como en vasos aferentes y eferentes, las convierten en un sistema cardiovascular totalmente diferente al del recién nacido y del adulto.

Las venas pulmonares fetales son un ejemplo de estas diferencias al presentar una onda de flujo con todos sus componentes anterógrados, es decir que en circunstancia compatible con un trabajo biventricular equilibrado, el llenado atrial izquierdo, a diferencia del observado en el adulto, se continúa durante todo el ciclo cardiaco.

Contrariamente a otros métodos el uso de la flujometría Doppler en los vasos pulmonares es relativamente independiente de la posición fetal debido a la multiplicidad y diferente orientación de estos vasos en el parénquima pulmonar, lo que permite una amplia gama de ventanas de insonación a través del tórax fetal.

El flujo anterógrado durante la sístole atrial (onda A) en las venas pulmonares evalúa la capacidad de aspiración del ventrículo izquierdo, y su eficiencia para desembarazarse de la precarga. La insonación simultánea de venas y arterias pulmonares permite calificar como sinusal el ritmo cardiaco y a la vez caracterizar las alteraciones del ritmo según su origen atrial o ventricular. La evaluación de intervalos AV/ VA, ayuda a la selección de medicamentos en caso de taquicardia supraventricular.

La presencia de reversa en la onda A puede ser utilizada como estrategia de cribado (11-14 semanas) de cardiopatías del corazón izquierdo (tracto de entrada y de salida), la pérdida del patrón normal en ausencia de movimientos respiratorios fetales coadyuva al diagnóstico de anomalías del retorno venoso pulmonar. La reversa de la onda A en presencia de cardiopatías permite seleccionar fetos que requerirán tratamiento invasivo al nacer y en un futuro resolver casos con foramen oval restrictivo durante la vida intrauterina.

La Fracción de succión atrial izquierda (FSAI) constituye una herramienta de valor para evaluar la función diastólica del VI, la cual puede verse afectada en ciertas miocardiopatías hipertróficas como la del hijo de madre diabética. Finalmente está por demostrarse el valor de las OVF de VsPs en casos de restricción del crecimiento fetal, cuando las impedancias vasculares supra e infra ístmicas están alteradas.

El aumento en el número y en la precocidad de los diagnósticos prenatales, el perfeccionamiento de los métodos de selección de pacientes intrauterinos y la concentración de procedimientos en centros de máxima complejidad y con experiencia son piezas básicas en la consolidación de técnicas intervencionistas fetales para resolver algunas cardiopatías congénitas, detener su progresión e intentar disminuir las cifras de morbimortalidad perinatal condicionadas por estas.

BIBLIOGRAFIA

1. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, Cosin-Aguillar J, Wen H. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Feb; 27(2):191-201. Review. PMID: 15691670
 2. Torrent-Guasp F1, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Flotats A, Ballester-Rodes M, Carreras-Costa F. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Mar; 25(3):376-86.
 3. Zhang J1, Zhou Q, Zhang M, Peng Q, Zeng S, Zhou J. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* [Fetal pulmonary venous Doppler flow patterns in hypoplastic left heart syndrome]. 2014 Jun; 39(6):618-24. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.06.012.
 4. Schenone AL, Giugni G, Schenone MH, Diaz L, Bermudez A, Majdalany D, Sosa-Olavarria A. Case Series: Fetal Pulmonary Vein A-Wave Reversal: An Early Marker of Left-Sided Cardiac Anomalies? *AJP Rep.* 2015 Apr; 5(1):e60-6. doi: 10.1055/s-0035-1545670. Epub 2015 Mar 4.
 5. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne EA. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart.* 2007 Nov; 93(11):1448-53. Epub 2006 Dec 12. PMID: 17164485 Free PMC Article
 6. Zoeller BB1. Treatment of Fetal Supraventricular Tachycardia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Jan; 19(1):7. doi: 10.1007/s11936-017-0506-x.
-

-
7. Sosa Olavarría A, G. Pérez-Canto Chelliu, G. Giugni de Schenone, L. Díaz Guerrero. Evaluación del rendimiento ventricular del corazón fetal en función de la Banda Miocárdica Helicoidal. *Ultrasonografía Embrio - Fetal*, 2010, Vol 5: 7-13. www.sovuog.com
 8. Cáritas De Souza F. (Fracción de succión en atrio izquierdo e hipertrofia miocárdica en fetos de madres diabéticas). Tesis de Grado. Orientador: Prof. Dr. Paulo Zielinsky, Co-orientador: Prof. Dr. Alberto Sosa Olavarría. 2014. Instituto de Cardiología de Rio Grande del Sur. Fundación Universitaria de Cardiología. CDU:616.127-053.13.
 9. Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Fittschen M, Al Naimi A, Reinhard I, Willruth A. Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values. *Prenat Diagn.* 2016 Nov; 36(11):1033-1040. doi: 10.1002/pd.4927. Epub 2016 Oct 11.
 10. Muntean I, Mărginean C, Stanca R, Togănel R, Pop M, Gozar L. Prenatal diagnoses of an uncommon isolated obstructed supracardiac total anomalous pulmonary venous connection. Case report and review of the literature (CARE compliant) *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb; 96(5): e6061. Published online 2017 Feb 3. doi: 10.1097/MD.00000000000006061. PMID: PMC5293482
 11. Tongsong T, Luewan S, Jatavan P, Tongprasert F, Sukpan K. A Simple Rule for Prenatal Diagnosis of Total Anomalous Pulmonary Venous Return. *J Ultrasound Med.* 2016 Jul; 35(7):1601-7. doi: 10.7863/ultra.15.08016. Epub 2016 Jun 7.
 12. Lenz F, Chaoui R. Changes in pulmonary venous Doppler parameters in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jul; 28(1):63-70. PMID: 16795123 Free Article
 13. Śłodki M, Axt-Flidner R, Zych-Krekora K, Wolter A, Kawecki A, Enzensberge C, Gulczyńska E, Respondek-Liberska M; International Prenatal Cardiology Collaboration Group. A new method to predict the need for a Rashkind procedure in fetuses with dextro-transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Mar 14. doi: 10.1002/uog.17469.
 14. Divanović A, Hor K, Cnota J, Hirsch R, Kinsel-Ziter M, Michelfelder E.J. Prediction and perinatal management of severely restrictive atrial septum in fetuses with critical left heart obstruction: clinical experience using pulmonary venous Doppler analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Apr; 141(4):988-94. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.09.043. Epub 2010 Dec 3.
 15. Escribano D, Herraiza I, Mendoza A, Galindo A. Intervencionismo cardiaco fetal. *Diagn Prenat* 2012; 23:137-47 - DOI: 10.1016/j.diapre.2012.06.003
 16. Bravo-Valenzuela NJ1, Zielinsky P, Huhta JC, Acacio GL, Nicoloso LH, Piccoli A, Busato S, Klein C. Dynamics of pulmonary venous flow in fetuses with intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2015 Mar; 35(3):249-53. doi: 10.1002/pd.4529. Epub 2014 Dec 29.
-

ESTUDIO HEMODINÁMICO DEL DETERIORO FETAL EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

Dr. Jose M. Carrera

Institut Universitari Dexeus
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Servicio de Obstetricia
Barcelona. España

INTRODUCCIÓN

El grado de deterioro fetal puede ser investigado mediante diversos parámetros biofísicos y bioquímicos. La evaluación hemodinámica del feto (1) mediante el estudio Doppler en sus diversos modos, el examen del perfil biofísico en sus diversas formas; (2) junto a la valoración del registro cardiotocográfico automatizado o no, constituyen las pruebas más utilizadas para el control de los embarazos sujetos a una insuficiencia placentaria (3) y a un probable crecimiento intrauterino restringido (CIR).

Estas modalidades de exploración, pueden ayudarnos a estratificar a los fetos con CIR en diferentes categorías y estadios, pero aún resulta difícil y arriesgado intentar describir, con ayuda de las mismas, la secuencia exacta de acontecimientos que acontecen desde el inicio de la patología (la lesión o alteración placentaria, por ejemplo) hasta la muerte fetal. Ello es debido en parte a que la información proporcionada por estas exploraciones sobre la situación fetal no transcurre en paralelo (el Doppler suele preceder a las alteraciones CTG y bioquímicas). Pero también a que la causa específica del CIR modula las respuestas fetales frente a la hipoxia. Por esta razón son escasos los trabajos que afrontan este desafío. (4,5,6). Así y todo, es un número importante de restricciones del crecimiento fetal es posible identificar, desde el punto de vista hemodinámico (6, 27) cinco fases: 1) Un periodo clínicamente silente, pero con aumento progresivo de la impedancia vascular; 2) Etapa de reducción aislada del flujo umbilical; 3) Etapa de redistribución circulatoria sin centralización; 4) Etapa de centralización circulatoria; 5) Etapa de descentralización. Desde el punto de vista práctico la etapa que merece un mayor interés es, sin duda, la de la centralización, ya que es en el curso de este proceso donde se deben buscar las claves hemodinámicas que permitan decidir el momento más oportuno para una posible exlaustración fetal.

En este trabajo se limita nuestra exposición a la caracterización de los marcadores Doppler de sufrimiento fetal crónico, como consecuencia de un deterioro de la funcionalidad de la placenta, dentro del patrón de restricción del crecimiento fetal conocido como CIR asimétrico, o tipo II (7).

1. SECUENCIA CRONOLÓGICA DE LOS CAMBIOS HEMODINÁMICOS

ETAPA SILENTE

Durante esta época tiene lugar el deterioro progresivo de la microcirculación vellositaria que, finalmente se reflejará en el estudio con Doppler de la arteria umbilical, cuando la obstrucción funcional alcance el 50% del sistema arteriolar vellositario. Sólo a partir de este porcentaje se modificará significativamente el índice de pulsatilidad. Por tanto a este periodo se le denomina “etapa silente”, ya que si bien durante el mismo se está fraguando el origen del deterioro fetal, la normalidad fetal es absoluta. Existen dos explicaciones para este deterioro de la microcirculación vellositaria (8):

Mala adaptación circulatoria materna (9), fruto a su vez de una inadaptación inmunológica materno-fetal, con incremento patológico del índice tromboxano/prostaciclina en el espacio intervilloso (EIV). Como consecuencia del fracaso del mecanismo bioquímico anterior, la segunda oleada de invasión trofoblástica de las arterias espirales no tiene lugar o es claramente insuficiente (10). La consecuencia es que las arterias espirales conservan una arquitectura parietal semejante a la situación pregravídica y la inervación se mantiene en gran parte, lo cual condiciona la persistencia del tono vascular, así como la capacidad para responder a los estímulos vasopresores (10, 11). La consecuencia de esta defectuosa colonización trofoblástica es la inadecuada remodelación del sistema arterial uterino y la reducción del flujo uterino placentario, lo cual puede evidenciarse con el estudio Doppler de las arterias uterinas. Este déficit de perfusión uterina condiciona a su vez una isquemia hipóxica del EIV, y ésta produce una vasoconstricción secundaria de las arterias vellositarias.

Campbell en 1983 fue el primero en sugerir que el estudio del Doppler uterino podría ser de interés para predecir el posterior desarrollo de una insuficiencia placentaria con preclampsia y/o CIR. Estudios longitudinales recientes (12-15) muestran que las pacientes que no consiguen una adecuada remodelación del sistema arterial uterino y por tanto tardan en adquirir una circulación útero-placentaria de baja resistencia presentan un riesgo incrementado de aparición de aquellas patologías (13, 15). En la actualidad se está ensayando la posible utilidad del uso de Doppler uterino junto con marcadores de disfunción endotelial (como moléculas de adhesión endotelial) para descubrir los estadios más tempranos de la enfermedad (15).

Reducción primaria de la micro-circulación placentaria. No siempre la reducción de la micro-circulación vellositaria es secundaria al déficit de perfusión uterina. Puede tratarse de una alteración anatomopatológica primaria. En este caso la alteración fisiopatológica fundamental consiste en una reducción significativa del número o del calibre de las arteriolas de las vellosidades terciarias (16). Esta reducción puede producirse mediante dos mecanismos patogénicos básicos: a) Dificultades en la formación de la micro-circulación por interferencias en el proceso de maduración placentaria. No se produce o se retrasa, la angiogénesis madurativa que como es sabido, estriba en la apertura de nuevos canales vasculares; b) Proceso de obliteración secundaria a un fenómeno tromboembólico angioespástico. (17). En este caso no disminuye el número de “stems villi”, sino que lo que llama la atención es una disminución del diámetro de los mismos, lo cual es sugestivo de un proceso crónico de vasoconstricción.

Se debe recordar que es a nivel de la microcirculación vellositaria donde se realiza el intercambio gaseoso y metabólico entre la sangre materna y fetal. La sangre penetra en el espacio intervelloso procedente de las arterias espirales, baña las vellosidades terciarias y terminales mediante un sistema muy eficaz, que es la perfusión radial desde el espacio vacío central del cotiledón y drena finalmente hacia los vasos venosos de la placa basal. Por su parte, la sangre de las vellosidades oxigenada gracias a este proceso de intercambio, confluye hacia la circulación umbilical. Pero la onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria umbilical, presenta mientras tienen lugar estos hechos, una morfología absolutamente normal que no cambiará sustancialmente hasta que, según Trudinger (17) se produzca la obstrucción funcional de más del 50% de las arteriolas vellositarias. En presencia de un flujo umbilical normal, la ocurrencia de mortalidad perinatal es un evento excepcional (18).

2. REDUCCIÓN AISLADA DEL FLUJO UMBILICAL

Debido al proceso de vasoconstricción crónica en los “stem villi” terciarios la impedancia de la arteria umbilical aumenta, disminuyendo la diástole. Por tanto, la causa del deterioro de la OVF umbilical reside en el incremento de la resistencia vascular microvellositaria, que al tiempo que induce de forma primaria un déficit de perfusión en la arteria umbilical, motiva también una disminución progresiva de la pO₂ en la vena umbilical. La hipoxemia es pues la consecuencia y no la causa de la alteración hemodinámica umbilico-placentaria. Recientemente se ha demostrado en fetos con insuficiencia placentaria una disminución precoz del flujo por la vena umbilical, hecho que se relaciona estrechamente con la disminución de la masa placentaria (18). Durante un cierto tiempo, cuya duración depende en gran parte de la rapidez con la que se instaure la lesión placentaria, el incremento moderado de la resistencia velocimétrica a nivel umbilical es el único dato capaz de revelar que está iniciándose un sufrimiento fetal crónico. Durante este lapso de tiempo, el resto del sistema circulatorio fetal, incluida la aorta, es absolutamente normal.

Aunque algunos estudios pretenden que la arteria umbilical no siempre es el primer vaso afectado (19), en nuestra experiencia y en la de otros autores (20, 21) el incremento de las resistencias umbilicales es el signo hemodinámico más temprano, observable cuando existe una lesión placentaria con afectación de la microcirculación vellositaria. Pero es posible, que en un 15-20 % de los fetos con CIR de causa placentaria, el decremento brusco de la pO₂ puede condicionar, a través de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos, un incremento de los IP aórtico y/o cerebral que supera y/o preceda a los observados en la arteria umbilical.

Por otra parte, es posible observar también variaciones patológicas del IP de las arterias aorta y/o cerebrales, de forma previa a la alteración de la perfusión umbilical, cuando la causa del deterioro no resida en la placenta, sino en un trastorno del medio interno materno (hipoxemia de origen diverso, anemia severa, etc.) o de su hemodinamia (crisis hipertensiva de causa renal o endocrina, etc.) Puede incluso que, en estos casos, la conductancia umbilical está aumentada. La OVF umbilical presenta velocidades de flujo positivas a lo largo de todo el ciclo cardiaco, pero los índices de pulsatilidad o de conductancia muestran unos valores fuera del rango aceptado para la época de gestación. Sin embargo todos los parámetros del perfil biofísico son normales y

no hay habitualmente evidencia de restricción en el crecimiento intrauterino.

3. REDISTRIBUCIÓN CIRCULATORIA SIN CENTRALIZACIÓN

Ante el incremento progresivo de la impedancia umbilico-placentaria, el feto pone en marcha los primeros mecanismos compensatorios hemodinámicos detectables por el estudio Doppler. Estos mecanismos compensatorios son de tres órdenes: 1) Incremento del flujo a través del “ductus” venoso; 2) Modificaciones en la precarga ventricular; 3) “Cerebral sparing effect” que precederá al “Brain sparing effect” propio de la fase siguiente. Todo esto constituye lo que se ha dado en llamar precentralización (6)

Incremento del diámetro del ductus. El incremento del diámetro del ductus venoso es un mecanismo de adaptación que había pasado desapercibido hasta hace poco tiempo, a pesar de que fue descrito en modelos animales en el año 1987 (21), demostrando que la obliteración de un 50% de la vena umbilical producía un incremento de un 43 a un 71% en el flujo del ductus venoso. La hipoxemia incrementa el retorno a través del ducto por un doble mecanismo: a) Incremento de la resistencia portal hepática y b) Vasodilatación del ductus. La información actual sobre la capacidad contráctil del ductus es controvertida. “In Vitro”, el ductus venoso se contrae en respuesta a catecolaminas y estimulación eléctrica (23). Las prostaglandinas H2 y I2 provocan relajación y el tromboxano A2 produce contracción (24). En modelos animales, la reacción ante las catecolaminas es mayor en la vena porta que en el ductus, encontrándose en los dos vasos receptores alfa adrenérgicos, pero en el ductus en menor cantidad (25). Debido a que la hipoxia produce una liberación de catecolaminas importante en sangre, se piensa que el aumento del “shunt” por el ductus está producido por una mayor vasoconstricción de las ramas intrahepáticas de la vena porta comparado con el ductus venoso.

“In vivo”, se ha podido comprobar mediante ultrasonografía como el ductus venoso es capaz de vasodilatarse en respuesta a la hipoxia. Bellotti demostró un incremento de diámetro en el ductus venoso de fetos con crecimiento intrauterino restringido (26). El mantenimiento de esta situación del aumento del flujo hacia el ductus con el menor flujo hacia el hígado va a retrasar unas semanas la necesidad de centralización, pero induce un retraso en el crecimiento del feto típicamente asimétrico. Efectivamente, el incremento del retorno venoso a través del ductus, disminuye claramente la circulación portal.

Ello naturalmente hace que disminuya espectacularmente la perfusión del lóbulo hepático derecho con la lógica consecuencia de una deceleración del crecimiento, principalmente en sus biometrías abdominales. Se está pues configurando el fenotipo característico del retraso de crecimiento tipo II. Por otra parte suele observarse un oligoamnios leve. Sin embargo, la mayoría de los parámetros del perfil biofísico, incluido el estudio cardiotocográfico, son normales. (20)

También resultan normales las pruebas de estimulación vibroacústica, e incluso los test estresantes (prueba de esfuerzo, prueba de oxitocina, etc.) La razón es que estas variables sólo se afectan cuando se produce hipoxia del cerebro y/o corazón fetal.

Decremento de la precarga ventricular. El aumento de la resistencia umbilical, secundario al aumento de la impedancia del territorio placentario condiciona un descenso en el retorno venoso procedente de la vena cava inferior (VCI) con reducción del aporte sanguíneo a ambos ventrículos. Sin embargo la afectación no es idéntica en ambos. Tanto experimental como clínicamente se ha demostrado en esta etapa una mayor afectación del ventrículo derecho (VD) con respecto al ventrículo izquierdo (VI). Mientras la precarga del VD disminuye como consecuencia de la disminución del flujo procedente de la VCI, y de la más significativa reducción de la vena hepática derecha, la precarga del VI se mantiene e incluso se incrementa como consecuencia del aumento de sangre procedente del ductus y de la vena hepática izquierda, que sigue un camino preferencial que le lleva a atravesar directamente el agujero oval (aumento del shunt fisiológico hacia el VI). De esta forma se facilita la llegada de la sangre al cerebro a través de los troncos supraórticos (1). Este fenómeno puede objetivarse mediante la medición de la presión o volumen telediastólico ventricular.

Vasodilatación selectiva del sector subcortical de la arteria cerebral media (ACM). Este mecanismo afecta a la distribución segmentaria del flujo en la ACM, que ha propiciado la teoría de la existencia de un “cerebral sparing effect” (27) que precedería al “brain sparing effect”. Desde el punto de vista anatómico, la ACM puede ser dividida en cuatro segmentos: a) M1: desde su origen en la arteria carótida interna a la segmentación con la arteria temporal anterior, en la cara anterolateral del ala del hueso esfenoides; b) M2: desde este punto hasta su división en arteria frontal anterior y arteria frontal ascendente, incluido el tronco común; c) M3: es esencialmente la arteria temporal posterior, y d) M4: es la arteria parietal posterior. Se trata por tanto de una arteria muy larga que irriga a regiones cerebrales con características fisiopatológicas muy diferentes.

Nuestra experiencia, como la de otros autores, es que el IP en la ACM tiende a disminuir durante la gestación, aunque de manera más marcada después de la semana 33. Esta observación se acentúa si el registro del flujo se efectúa a nivel de segmento M2, que puede considerarse como el tracto subcortical de la arteria. Generalmente el IP de la onda de flujo registrado en el segmento M1 de la arteria cerebral media es menor que el registrado en el segmento M2. La mayor resistencia al flujo en el segmento periférico es debida al menor calibre del vaso en ese tracto. Así pues en la gestación normal el cociente entre el IP de los dos segmentos M1/M2 es inferior a 1.

Por el contrario en el sufrimiento fetal crónico cuando se inicia la reducción del crecimiento fetal, se incrementa claramente el flujo en el segmento M2, respondiendo así a las mayores demandas metabólicas de las células cerebrales. La consecuencia es que el índice M1/M2 se torna superior a 1. Si este estado hemodinámico de compensación se mantiene hasta el final de la gestación, se asocia a neonatos con peso inferior a la media, pero con buen pronóstico perinatal. A pesar de la restricción incipiente del crecimiento fetal, con adquisición de un fenotipo asimétrico, las pruebas biofísicas habituales (CTG, EVA, Perfil biofísico, etc.) no suelen mostrar aún alteración alguna.

4. ETAPA DE CENTRALIZACIÓN INICIAL

A medida que se incrementan las resistencias en el sistema arterial umbilical, se produce también una disminución de la pO₂ en la vena umbilical. Este hecho condiciona que el feto, al efecto de preservar de la hipoxia sus estructuras más nobles, efectúe una redistribución del flujo. Esta redistribución consiste, como ya se ha dicho, en la centralización circulatoria con vasodilatación selectiva de ciertos órganos como el cerebro, el corazón o las suprarrenales, y una vasoconstricción de otros territorios como el pulmón, el intestino, la piel, el riñón o el esqueleto. Esta distribución se hace manifiesta mediante el Doppler al constatar de forma sucesiva un incremento del IP en aorta y arteria renal y una disminución del mismo en carótida común y en los vasos intracraneales.

Estos cambios en la perfusión de los diversos órganos están mediados especialmente por estimulación neuronal, ya sea por estimulación del centro vagal, o a través de los quimiorreceptores aórtico y carotídeos. Dawes y cols. (28) confirmaron que los quimiorreceptores aórticos responden a pequeñas caídas de los valores arteriales de oxígeno en corderos. Sin embargo, es muy probable que los fenómenos de vasoconstricción estén modulados por otros factores, como por ejemplo el efecto directo de la hipoxemia y acidemia sobre ciertos tejidos a través de la liberación de sustancias vasoactivas, secreción de catecolaminas, incremento global de actividad del sistema nervioso autónomo, etc.

El estudio Doppler pone de manifiesto un incremento del IP no sólo en la arteria umbilical, sino también en la aorta torácica descendente y en sus ramas, como por ejemplo en la arteria renal. Cuando las resistencias alcanzan un determinado nivel, se observa una pérdida progresiva de las velocidades diastólicas en ambos vasos. Paralelamente, se detecta un decremento de los IP en las arterias cerebrales y en la carótida común, que evidencia un proceso de vasodilatación a este nivel.

En este estadio puede ser especialmente útil, el estudio de la relación IP umbilical/IP cerebral media (U/C). Diversos autores mantienen que este es el mejor índice fluxométrico para rastrear un CIR (20). El índice puede alterarse a pesar de que los valores individuales de ambos vasos sean aún aceptables.

Aunque el patrón cronológico no está aún bien establecido, parece que el primer vaso que se afecta tras la arteria umbilical, es la aorta. Probablemente el incremento de las resistencias en la arteria aorta descendente es el resultado de la acción conjunta de varios factores: incremento de las resistencias umbílico-placentarias, vasoconstricción arterial refleja y en última instancia, disminución de la contractilidad miocárdica. Se postula que existe una relación inversa entre la contractilidad miocárdica e IP umbilical y aórtico. Después de la aorta se afectan sucesivamente los demás vasos arteriales periféricos.

El decremento de la impedancia vascular cerebral es el aspecto más emblemático de la centralización del flujo. Los IP descienden como consecuencia de la vasodilatación de los vasos craneales. Este fenómeno, conocido habitualmente como “brain sparing”, precede aproximada-

mente en 3 semanas a la aparición de la falta de variabilidad en el registro cardiotocográfico (29). Por otra parte la OVF de la carótida común que hasta la semana 32-34 carece de frecuencias diastólicas recupera su flujo diastólico poco después de comprobarse un moderado incremento de la perfusión intracraneal. Esto sugiere que la caída del IP en la carótida común es debida fundamentalmente a la reducción de las resistencias de los vasos cerebrales.

Durante esta etapa, el Doppler de la umbilical y las demás arterias periféricas aún muestran valores positivos, aunque muy limitados, a lo largo de todo el ciclo cardiaco. Sólo en algunos casos pueden ser inexistentes en la telediástole. Por otra parte los registros CTG pueden ser aparentemente normales y el perfil biofísico mostrarse inalterado o dudoso (5-7 puntos). Sin embargo en esta etapa ya aparecen alteradas algunas pruebas de stress (test de oxitocina) y el estudio ecográfico del líquido amniótico puede revelar grados moderados de oligoamnios (30, 31).

5. DESCOMPENSACIÓN DEL MECANISMO DE DEFENSA

En un momento determinado del proceso de centralización, que inicialmente no es más que un mecanismo de defensa del feto contra la hipoxia, la situación se torna difícil, ya que los progresivos cambios hemodinámicos aunque tengan un correcto sentido teleológico pueden comprometer el neurodesarrollo fetal.

La búsqueda de un marcador Doppler que, independientemente del momento del proceso de centralización, nos indicase aquel momento crucial, ha sido el objetivo de todos los que trabajamos en este terreno. Ni que decir tiene que un marcador de esta naturaleza, tendría un gran sentido práctico, ya que nos permitiría definir el momento en que estaría indicada la exlaustración fetal. Diversos autores consideran que este marcador es la aparición de un flujo diastólico reverso en el istmo aórtico.

El istmo aórtico, único punto de conexión arterial entre los dos sistemas vasculares, es especialmente sensible a los cambios hemodinámicos que suceden en el territorio cerebral y/o placentario. En casos de insuficiencia placentaria, estudios experimentales y clínicos han demostrado un aumento de resistencia a este nivel, con inversión del flujo diastólico, probablemente precediendo a los cambios objetivados en la centralización terminal.

Se ha comprobado que la oxigenación a nivel cerebral está preservada mientras que el flujo neto a nivel del istmo aórtico sea anterógrado (32). Los fetos con insuficiencia placentaria y flujo neto anterógrado demuestran cambios en la distribución del flujo sanguíneo del ventrículo derecho desde la circulación pulmonar a la sistemática. Además la proporción del flujo a través del foramen oval aumenta para incrementar el volumen del flujo hacia el ventrículo izquierdo. Por el contrario los fetos con flujo retrógrado en istmo aórtico fracasan, presentando signos de un relativo aumento de presión en la aurícula izquierda. Por tanto la presencia del flujo retrógrado en istmo aórtico puede indicar una disminución relativa en el oxígeno bombeado por el ventrículo izquierdo y por tanto una disminución del oxígeno que llega al territorio coronario y cerebral (33). Fouron ha definido un índice para cuantificar el grado de flujo reverso en el istmo aórtico (IFI). Se ha encontrado una correlación negativa entre el índice de flujo en el istmo aórtico y el

desarrollo neurológico postnatal (34).

6. ETAPA DE CENTRALIZACIÓN AVANZADA

La progresiva hipoxemia y acidosis fetal al tiempo que induce una profundización en el mecanismo de redistribución circulatoria, ocasiona una progresiva disfunción del sistema nervioso central. El deterioro de los flujos umbilical y aórtico es evidente y simultáneamente, la vasodilatación de los vasos cerebrales llega a su punto máximo, lo cual motiva que los IP, tanto de la carótida común como de la cerebral media, alcancen sus valores más bajos.

De forma paralela a estos cambios hemodinámicas progresivos, el estudio de los parámetros ecográficos que reflejan la condición del sistema nervioso central, indican que se está produciendo una gran disfunción en esta área, con decremento de los parámetros cinéticos y aparición de anomalías conductuales (35, 36).

La onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical primero y de la aorta torácica después, muestra una ausencia de diástole. Primero desaparecen las frecuencias telediastólicas, pero posteriormente la falta de flujo afecta a la totalidad de la diástole. Se llega a esta situación cuando se alcanza una obstrucción de un 80% del sistema arteriolar veloso (17). Y finalmente puede aparecer un flujo incipiente retrogrado (ARED). Paralelamente al proceso descrito de deterioro del flujo umbilical, la vasodilatación de los vasos cerebrales llega a su punto máximo, lo cual motiva que los IP, tanto de la arteria carótida común como de la cerebral media alcancen valores más bajos.

En la etapa avanzada de la centralización se asiste a un decremento progresivo de la movilidad corporal fetal, a alteraciones conductuales y a una pérdida progresiva del tono fetal (35). De alguna forma la afectación de estos parámetros conductuales dependientes del SNC es indicativa de la descompensación del sufrimiento fetal crónico, que hasta este momento podía estar compensado. Posiblemente sea de utilidad en un futuro el uso de nuevas tecnologías para observar el comportamiento fetal como el 4D (36).

En esta etapa avanzada de la centralización se asiste al progresivo deterioro del registro de la FCF, apareciendo deceleraciones tardías. El periodo de tiempo que media desde que el IP de la umbilical se torna patológico hasta que aparecen deceleraciones tardías en el registro se ha evaluado en 9-60 días (6) con una media de 2-3 semanas.

Por otra parte, el líquido amniótico puede disminuir notablemente, obteniéndose índices de Phelan (27) entre 5 y 8. Si todos estos datos se puntúan de acuerdo con Manning, el perfil biofísico suele alcanzar puntuaciones inferiores a 7. En esta etapa el número de pruebas de oxitocina positiva es ya claramente significativo, y lo mismo sucede con las pruebas de esfuerzo y la estimulación vibroacústica.

7. ETAPA DE CENTRALIZACIÓN TERMINAL

Durante esta etapa, a las constataciones hemodinámicas arteriales descritas, se añaden en esta fase los signos de insuficiencia cardiaca, revelados por el estudio Doppler de la circulación veno-

sa fetal, por los cambios en la función miocárdica, la posible visualización del flujo coronario, y la pérdida del automatismo cardíaco.

CAMBIOS EN LA CIRCULACIÓN VENOSA DE RETORNO

Alteración de la onda de velocidad de flujo de la vena cava inferior. En condiciones normales, en la vida intrauterina, la vena cava inferior muestra un patrón de flujo trifásico, correspondiente a la sístole ventricular, fase diastólica temprana y fase diastólica tardía o contracción atrial. Las dos primeras ondas son positivas y la última muestra un patrón invertido. El porcentaje de flujo revertido coincidente con la contracción atrial refleja el gradiente de presión telediastólico entre la aurícula y ventrículo derecho, y disminuye progresivamente conforme aumenta la gestación, de modo que en condiciones normales no supera el 10% del flujo total. Ello refleja la mejoría de la “compliance” ventricular y la reducción de la postcarga del VD secundaria a la caída fisiológica de la impedancia en el territorio útero-placentario. Los fetos con CIR muestran a este nivel un aumento del flujo reverso coincidente con la contracción atrial de hasta el 30% (37).

Alteraciones en la onda de velocidad de flujo del ductos venoso. La típica onda de velocidad de flujo del ductos venoso es trifásica, con un pico de velocidad máxima durante la sístole ventricular, un segundo pico durante el inicio de la diástole y una velocidad mínima en la telediástole coincidiendo con la velocidad atrial. En los fetos con CIR, si bien la velocidad máxima se mantiene, aparece una reducción de la velocidad atrial, pudiendo llegar hasta la inversión del flujo. Esto sería secundario al aumento de volumen telediastólico condicionado por el incremento de resistencias periféricas y por una reducción en la capacidad de respuesta miocárdica cuando se superan los mecanismos compensatorios y se reduce el aporte sanguíneo a la fibra muscular miocárdica. En los casos de afectación del flujo a nivel del ductos venoso se ha demostrado una mayor incidencia de mortalidad perinatal comparado con los casos de CIR con afectación de arteria umbilical pero con ductus venoso normal (38)

Vena umbilical pulsátil. En las gestaciones de curso normal el flujo venoso umbilical es característicamente continuo, aunque durante las primeras 12 semanas puede mostrar pulsaciones sincrónicas con la frecuencia cardíaca fetal, reflejo de la rigidez de la fibra muscular miocárdica en esta edad gestacional temprana. A partir del segundo trimestre, su presencia que coincide con el momento de la “diástole 0 de la arteria umbilical” es indicativa de compromiso miocárdico, con un significado similar al aumento del flujo reverso en la vena cava inferior (38). Así, en fetos con CIR, la presencia de pulsaciones venosas a este nivel se ha relacionado con un aumento de la mortalidad perinatal (39).

Deterioro de la función miocárdica Cuando los signos venosos de la insuficiencia cardíaca se hacen evidentes, puede también resultar útil confirmar la disminución de los valores de la denominada “fuerza de eyección ventricular” (40). Para efectuar su cálculo es necesario determinar previamente el pico de velocidad (PV), el tiempo de máxima velocidad (TPV) y el tiempo de velocidad de flujo integral durante la aceleración (FVIAT) La fuerza de eyección ventricular (FEV) se obtiene así: $FEV = (1.055 \times \text{área de la válvula} \times FVIAT \times (PR/TPV))$. En la etapa Terminal de la descentralización se asiste a un decremento significativo de aquellos valores en ambos

ventrículos. Existe asimismo una excelente correlación entre los valores de la FEV y la severidad de la acidosis constatada por funiculocentesis.

En la actualidad el deterioro de la función miocárdica también puede ser estudiada mediante una técnica denominada “Color Doppler Myocardial Imaging (CDMI)” capaz de definir índices de función miocárdica como la tensión en % (deformación relativa), el índice de tensión (por segundo), y el llamado “Tissue Tracking” en mm. (41).

Visualización del flujo coronario. La visualización del flujo coronario en el contexto de una insuficiencia útero-placentaria severa debe de considerarse como un signo “premortem”. La vasodilatación coronaria es una respuesta a la hipoxia miocárdica que está deteriorando rápidamente la función miocárdica. Probablemente la visualización de este fenómeno está favorecido por la disminución de la contractilidad miocárdica y el decremento de la velocidad de los flujos intracardiacos.

El flujo coronario se ve especialmente en el momento de la diástole, ya que en este momento la presión de la pared miocárdica es escasa sobre la pared de las arterias coronarias. El estímulo para que este mecanismo de autorregulación al que podemos llamar “Heart Sparing Effect” (42) se ponga en marcha, es la baja presión de oxígeno a nivel miocárdico.

La visualización del flujo coronario en estos fetos con CIR severo suele seguir al deterioro de los flujos venosos. El uso de la visualización del flujo coronario es sin embargo limitado debido a que es subjetivo, (operador y aparato dependiente), y existen datos insuficientes sobre las velocidades del flujo coronario y la edad gestacional. Pero es evidente que la visualización de este flujo nos identifica aquellos fetos con una disfunción cardiaca crítica (43).

Debido a la pérdida del automatismo cardiaco, se observan en el registro CTG, no sólo aparentes deceleraciones tardías, sino también una clara pérdida de la variabilidad a corto y largo plazo, con ausencia de reactividad. Estos registros ominosos probablemente no aparecen hasta 2-3 semanas después de haberse alcanzado los valores mínimos del IP cerebral (44, 45) y, por supuesto un tiempo después, no bien precisado aún, de observarse el flujo retrógrado en el istmo aórtico. De hecho este intervalo de tiempo depende de la habilidad de cada feto para compensar la reducción del aporte metabólico.

8. ETAPA DE DESCENTRALIZACIÓN CIRCULATORIA

Cuando la hipoxia fetal persiste, tiene lugar finalmente un fenómeno de vasoplejia fetal generalizado. Aparece edema cerebral producido probablemente por acumulación de ácido láctico por el metabolismo anaerobio persistente con alteración de la permeabilidad de la membrana celular que conducirá al edema y a la necrosis tisular. El resultado es una interferencia irreversible de los mecanismos de control del tono arterial. Esta situación se suele dar cuando la hipoxia es extrema.

Normalización del IP de los vasos intracraneales

Los hallazgos Doppler propios de esta fase son: a) Confirmación de las resistencias en la cir-

culación umbilical y periférica (aorta, renal...), con presencia de flujos diastólicos reversos; b) Incremento, tras una breve etapa de estabilización de los IP de los vasos intracraneales, cuyos valores pueden ser aparentemente normales. Flujo diastólico reverso en arteria cerebral media. Se desconoce el tiempo que puede pasar desde que se instaura este cuadro hasta que se produce la muerte fetal, pero probablemente no supere los 2-3 días, a veces serán horas, por lo que es muy difícil observarlo mediante el Doppler.

Feto inmóvil, premortem.

El examen ecográfico mostrará un feto inmóvil, atónico, replegado sobre si mismo, y sin apenas líquido amniótico, sin embargo algunos autores han descrito casos con hidramnios (44).

Si en este momento se efectúa un examen CTG, con toda seguridad se observara un patrón terminal exponente del denominado "síndrome de muerte cerebral intrauterina" (45-49). Los registros muestran invariablemente una fijación de la FCF, sin variabilidad latido a latido y con ausencia absoluta de aceleraciones y deceleraciones, incluso cuando se inducen contracciones mediante una prueba de oxitocina.

A veces se pueden evidenciar por ecografía lesiones periventriculares quísticas (porencefalia) o francas ventriculomegalias consecuencia de necrosis hipóxica (49, 50).

9. PAPEL DEL DOPPLER EN LA DECISIÓN DE INTERRUMPIR LA GESTACIÓN

La decisión de poner término a la gestación, así como la vía del parto, deben tomarse en función de: 1) datos objetivos sobre la condición fetal (tipo de CIR, presencia o ausencia de defectos congénitos, momento de la centralización del flujo, etc.) 2) edad de gestación y grado de madurez pulmonar fetal y c) peculiaridades clínicas del caso (antecedentes, paridad, condiciones, etc.).

En el estado actual de nuestras posibilidades diagnósticas disponemos de dos opciones respecto al momento de extraer el feto por indicación fetal: 1) Interrumpir la gestación cuando el registro CTG sea claramente anormal (No reactivo, Dip II, ausencia variabilidad, etc.) y/o sean evidentes los signos de sufrimiento fetal crónico (reducción del tono y movimientos fetales, oligoamnios, etc. lo cual implica una elevada tasa de asfisia y mortimorbilidad perinatal, y b) Interrumpir la gestación en el inicio de la centralización del flujo y, si es posible, cuando aparezca un marcador de peligro neuroevolutivo como puede ser el flujo retrogrado a nivel del istmo aórtico. Sin embargo, esta segunda opción, si bien mejorará las cifras de mortalidad perinatal, puede condicionar un incremento de la tasa de prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baschat AA. The fetal circulation and Essentials organs- a new Twist to a n old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 349-354.
 2. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26:557-577.
 3. Baschat AA, Galan HL, Bhides A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U and Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 41-47.
 4. Baschat AA, Gembruch U and Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:571-573
-

5. Ferrazi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:140-146.
6. Carrera JM, Mortera C and Comas C. Natural history of fetal compromise in intrauterine growth restriction. In: *Ultrasound and Fetal Growth*. Ed by: JM Carrera, GP Mandruzzato and K Maeda. Parthenon Publishing, London 2001.
7. Carrera JM. Definition, etiology and clinical implications of IUGR. In: *Ultrasound Fetal Growth*. Ed by JM Carrera, GP Mandruzzato and K Maeda. Parthenon Publishing, London 2001.
8. Carrera JM, Carrera M. Salvador J y Ara C. Patonemia del crecimiento intrauterino retardado. En: "Crecimiento fetal: normal y patológico". Edit por JM Carrera y colbs. Masson, Barcelona 1997.
9. Carrera JM, Mallafré J, Otero F, Rubio R y Carrera M. Síndrome de mala adaptación circulatoria materna. En; *Doppler en Obstetricia*. Edit por JM Carrera y Colbs. Masson-Salvat, Barcelona 1992
10. Brosens J, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1:177-191.
11. Ramsey EM, Houston ML, Harris JWS: Interactions of the trophoblast and maternal tissue in three closely related species. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:647-652.
12. Papageorghiou 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.
13. 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.
14. Kurdi W, Fallad 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. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22+6 week's gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 21;27(6):658-663.
16. Giles GW, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetus umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistances. A pathological correlation. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:31-38.
17. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales JR, Alexander G, Bradley L, Fawcett A, Trompsom RS. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(6):1443-8.
18. Rigano S, Bozzo M, Ferrari E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: an longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(4):834-8.
19. Guidetti R, Luzi C. Simonazzi et al. Correlation between cerebral blood flow and umbilical blood flow in the fetus recorded with a pulsed Doppler system. Abstract book of XI European Congress of Perinatal Medicine.
20. Bashat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet*

Gynecol 2003; 21(2):124-7

21. Itskovitz J, LaGamma EF, Tudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O₂ delivery. *Am J Physiol* 1987;252(5pt2):H916-22.
 22. Edelstone DI, Rudolph AM, Hermann MA. Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow liver and ductus venosus blood in fetal lambs. *Am J Physiol* 1980; 238(5):H656-63.
 23. Coceani F, Adeagbo AS, Cutz E, Olley PM. Autonomic mechanisms in the ductus venosus of the lamb. *Am J Physiol* 1984;247:H17-24.
 24. Adeagbo As, Bishai I, Lees J, Olley PM, Coceani F. Evidence for a role of prostaglandin 12 abd tgrinbixabe A2 in the ductus venosus of the lamb. *Can J Physiol Pharmacol* 1985;63:1101-1105.
 25. Tchirikov M, Kertschanska S, Schröder HJ, Differential effects of catecholamines on vascular ring from ductus venosus and intrahepatic veins of fetal sheep. *J Physiol* 2003;548:519-526.
 26. Belloti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E, Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic and ductus venosus flow in growth restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1347-1358.
 27. Carrera JM, Devesa R, Torrents M, Muñoz A, Comas C. Estudio Doppler de la centralización del flujo. En: Van Geijn Hp, Copray FJA, editores. *Procedimientos de control fetal*. Cap. 54. Barcelona. Masson, 1997;p.387-96.
 28. Dawes GS, Duncan SL, Lewis BU, et al. Stimulation of the systemic arterial chemoreceptors in foetal lambs. *J Physiol* 1969;201:117-28.
 29. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:564-70.
 30. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N. The four quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstetrics and Gynecology*, 1987;70:353-6.
 31. Owen P, Klan KS, Howie P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(6):415-9.
 32. Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lesseard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1999, 181(5): 1102-1107
 33. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde aortic isthmus net flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:351-357.
 34. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, Tison CA, Fouron C, Hudin L. The relationship between an aortic itsmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency.
 35. Nighuis JG. Fetal Behavior. *Neurobiol Aging* 2003; 24Suppl:441-6;discussion 547-9,551-2 Review.
 36. Satihagic-Kadic a, Kurjak A, Medic M, Andonotopo W, Azumendi G. New data about embryonic and fetal neurodevelopment and behaviour obtained by 3Dand 4D sonography. *J Perinatal Med* 2005; 33(6):478-90.
 37. Rizzo G, Caponni A, Rinaldo D, Arduini D, Romanini C. Ventricular ejection force in growth
-

-
- retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2(6):434-45.
38. Bashat AA, Gemburch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:407-413.
39. Nakai Y, Migazaki Y, Matsuoka Y, Matsumoto M, Imanaka M, Ogita S. Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(12):977-80.
40. Rizzo G, Caponni A, Rinaldo D, Arduini D, Romanini C. Ventricular ejection force in growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(4):247-255.
41. Larsen LU, Petterson OB, Norrild K, Sorensen K, Ulbjerg N and Sloth E. Strain rate derived color Doppler myocardial imaging for assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:210-213.
42. Bashat AA, Gemburch U, Reiss I, Gortner L, Diedrich K. Demonstration of fetal coronary blood flow by Doppler ultrasound in relation to arterial and venous flow velocity waveforms and perinatal outcome-the "heart sparing effect", *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 8:82-6.
43. Bashat AA, Gemburch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Coronary artery blood flow visualization signifies hemodynamic deterioration in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:425-431.
44. Zimmer EZ, Jakovi P, Goldstein I, Gutterman E. Cardiotocographic and sonographic findings in two cases of antenatally diagnosed intrauterine fetal brain death. *Prenat Diagn* 1992; 12(4):271-6.
45. Mari G, Wasserstrum. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceding fetal death in a case of lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:776-778.
46. Adams RD, Prod'Homme LS, Rabinowicz TH. Intrauterine brain death. *Acta neuropathol* 1977; 40:41-49.
47. Gaziano EP, Freedom DW. Analysis of heart rate patterns preceding fetal death. *Obstet Gynecol* 1977; 50:578-582.
48. Nijhuis JG, Kruijff N, Van Vlijmen JAM. Fetal brain death. Two case report. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 85:197-200.
49. Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA. Neuropathologic documentation of prenatal brain damage. *Am J Dis Child* 1988; 141:858-866.
50. Nwaeseu CG, Pape KE, Martin DJ, Becher LE, Fitz CR. Periventricular infarction diagnosed by ultrasound. A post-mortem correlation. *J. Pediatr* 1984; 105:106-110.
-



